

BEATRIZ MONIZ MORGADO CABRAL

**IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA XEROSTOMIA**

Orientador: Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Co-orientadora: Professora Especialista e Mestre Ana Espírito Santo

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

**Lisboa
2018**

BEATRIZ MONIZ MORGADO CABRAL

**IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAXEROSTOMIA**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 27 de Novembro de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 325/2018 de 29 de Outubro de 2018, com a seguinte composição:

Presidente: Prof^a. Doutora Patrícia Rijo

Arguente: Prof. Doutor Manuel Lourenço Nunes

Orientador: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Vogais: Professora Ana Mirco (especialista ULHT)

Professora Dulce Santos (especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

**Lisboa
2018**

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, a Professora Especialista e Mestre Ana Espírito Santo por toda a compreensão, colaboração e apoio na dissertação.

Aos meus pais, por todo o apoio, força, motivação ao longo de todos estes anos sem o qual não me seria possível realizar o curso.

Aos meus amigos e familiares por toda a paciência em toda esta etapa.

.

RESUMO

A saliva é um fluído complexo produzido pelas glândulas salivares com funções fundamentais como a lubrificação das estruturas orais que permitem uma correta mastigação, deglutição, e digestão, remineralização dentária e a manutenção do equilíbrio da microflora oral.

A xerostomia é descrita como sensação de boca seca, a qual afeta indivíduos de todos os estratos sociais e de idade, nomeadamente idosos, polimedicados, em doentes submetidos a tratamentos oncológicos como a radioterapia, bem como induzida por determinadas doenças e medicamentos. Resulta da redução da quantidade ou qualidade da saliva, tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e caso não seja tratada poderá trazer inúmeras complicações.

Existem várias terapêuticas que proporcionam o alívio da sintomatologia. O farmacêutico possui um papel chave no aconselhamento no tratamento e eventual diagnóstico da xerostomia, sendo para este, fundamental perceber a etiologia da mesma.

Palavras-Chave: Xerostomia; Boca seca; Diagnóstico; Tratamento; Papel do farmacêutico

ABSTRACT

Saliva is a complex fluid produced by the salivary glands with fundamental functions such as lubrication of oral structures that allow correct chewing, swallowing, and digestion, dental remineralization and maintenance of oral microflora balance.

Xerostomia is described as a dry mouth sensation, it's a pathology that affects people all over the world, especially elderly, polymedicated patients, may arise also as a consequence in patients undergoing treatments with radiotherapy as well induced by certain diseases and by certain medications, where oral dryness becomes more severe. It results from the reduction in the quantity or quality of saliva, which negatively influences the quality of life of patients and if left untreated can bring numerous complications.

There are several therapeutics, however, only provide the relief of the symptomatology. The pharmacist has a key role in the diagnosis of xerostomia, and it is important to first understand the etiology of xerostomia to proceed with a correct counseling of therapeutics.

Keywords: Xerostomia; Dry mouth; Diagnosis; Treatment; Pharmacist role

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac: Anticorpo
ACh: Acetilcolina
Ag: Antígeno
CMC: Carboximetilcelulose
DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTM: Disfunção temperomandibular
ECA: Enzima conversora de angiotensina
IgA: Imunoglobulina A
IgG: Imunoglobulina G
IgM: Imunoglobulina M
FDA: Food and Drug Administration
FSE: Fluxo salivar estimulado
FSR: Fluxo salivar em repouso
GABA: Ácido gama-aminobutírico
GS: Glândulas Salivares
HS: Hipossialia
HGS: Hipofunção das Glândulas Salivares
MAO: Mono-aminoxidase
NT: Neurotransmissor
OMS: Organização Mundial de Saúde
QdV: Qualidade de Vida
QT: Quimioterapia
RT: Radioterapia
SBA: Síndrome da Boca Ardente
SNC: Sistema Nervoso Central
SNPS: Sistema Nervoso Parassimpático
SNS: Sistema Nervoso Simpático
SS: Síndrome de Sjörgen
VHC: Vírus da Hepatite C
VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO.....	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	X
1. INTRODUÇÃO	1
2. XEROSTOMIA	3
2.1. HIPOSSIALIA.....	6
2.1.1. CONSTITUIÇÃO DA SALIVA.....	7
2.1.2. FISILOGIA DA SALIVA	9
2.2. CONSEQUÊNCIAS DA XEROSTOMIA.....	10
2.3. DIAGNÓSTICO	13
2.4. XEROSTOMIA INDUZIDA POR DOENÇAS	16
2.5. XEROSTOMIA INDUZIDA POR FÁRMACOS.....	17
2.5.1. FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	21
2.5.2. ANTI-HIPERTENSORES	22

2.5.3. ANTIMICROBIANOS.....	23
2.5.4. ANTI-HISTAMÍNICOS	24
2.6. XEROSTOMIA INDUZIDA POR RADIAÇÃO.....	24
3. TRATAMENTO	28
3.1. AGENTES TÓPICOS	29
3.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	31
3.2.1. PILOCARPINA.....	31
3.2.2. CEVIMELINA.....	32
3.2.3. ANETOLTRITONA	33
3.3.3. IOIMBINA	34
4. O PAPEL DO FARMACÊUTICO	35
5. CONCLUSÃO.....	41
BIBLIOGRAFIA	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Glândulas salivares Major.....	8
Figura 2 – Cáries dentárias como consequência da HS.....	10
Figura 3 – Candidíase oral como consequência de HS.....	11
Figura 4 – Mucosa oral desidratada.....	12
Figura 5 – Acumulação de placa bacteriana e cáries num paciente com hipofunção salivar severa e xerostomia.....	13

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Causas de xerostomia.....	5
Tabela 2 – Manifestações clínicas de xerostomia.....	6
Tabela 3 – Avaliação do estado da cavidade oral.....	15
Tabela 4 – Medicamentos cujo uso pode levar à HS como efeito colateral.....	19
Tabela 5 – Sumário de cuidados orais em pacientes com xerostomia.....	29
Tabela 6 – Questionário para o diagnóstico de xerostomia.....	36

1. INTRODUÇÃO

A saúde consiste no bem-estar físico, mental e social e não apenas na ausência de doença. Estão implícitos múltiplos fatores que se interligam e que influenciam a saúde do homem tais como a carga genética e a procura permanente do equilíbrio do ser humano com o ambiente (Martins, 2005).

A saúde oral é essencial para a saúde geral e a qualidade de vida. A saúde oral consiste segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em estar livre de dor crónica oro-facial, cancro oral e da laringe, malformações congénitas, infeção oral, úlceras orais, doenças periodontais, cárie dentária, perda de dentes e outras patologias que limitem a capacidade de um indivíduo em mastigar, sorrir, falar (OMS, 2012). Em Portugal, o Programa Nacional de promoção da Saúde Oral desenha uma estratégia global, assente na promoção da saúde, prevenção e tratamento das doenças orais (Despacho nº 8591-B/2016).

As doenças orais constituem pela sua elevada prevalência, um dos mais prevalentes problemas de saúde no Mundo. No entanto se adequadamente prevenidas e precocemente tratadas, apresentam vastos benefícios, tais como reduzidos custos económicos e ganhos em saúde relevantes. A OMS aponta para 2020 metas para a saúde oral que exigem um reforço das ações de promoção da saúde e prevenção das doenças orais bem como um maior envolvimento dos profissionais de saúde e de educação, dos serviços públicos e privados. São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de doenças orais, tais como as doenças cardiovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crónicas, a diabetes, uma dieta irracional, o tabagismo, o alcoolismo e uma pobre higiene oral. (Amann, 2005).

Sendo a xerostomia o tema principal desta dissertação, é fundamental a distinção entre esta e a hipossalialia. A xerostomia é definida como a sensação de boca seca com a diminuição do fluxo salivar em repouso (FSR) e a hipossalialia consiste na existência de diminuição simultânea do fluxo salivar estimulado (FSE) e do FSR, que poderá ocorrer durante as refeições ou como consequência de lesões a nível dos ácinos das glândulas salivares (Coimbra, 2009; Plemons, Al-Hashimi, & Marek, 2014).

A xerostomia encontra-se associada à radiação terapêutica aplicada à região da cabeça e pescoço. Os pacientes submetidos a radioterapia nesta região, poderão desenvolver xerostomia grave e irreversível pelas lesões provocadas pela radiação a nível das glândulas salivares (GS) (Coimbra, 2009; Vissink, Burlage, Spijkervet, Jansma, & Coppes, 2014). Nos casos de xerostomia induzida por radiação, poderão ser aplicadas medidas preventivas durante a irradiação de modo a proteger as GS e medidas pós-irradiação, como a aplicação de placas protetoras das GS e de citoprotetores.

Na xerostomia induzida por doenças como a síndrome de Sjörger, é recomendado a utilização de sialagogos seletivos (Coimbra, 2009).

A polimedicação a nível da população idosa, é a causa mais frequente da xerostomia. Este sintoma é sucessivamente reportado por uma grande percentagem da referida população, bem como o desconforto provocado pela mesma no seu quotidiano.

É essencial uma correta análise das causas subjacentes à xerostomia para um correto diagnóstico e assim proceder às medidas terapêuticas corretas. É imprescindível verificar a utilização de medicação por parte da população que se queixa de xerostomia, uma vez que pode contribuir para o desenvolvimento da mesma. Como exemplos são a utilização de antidepressivos tricíclicos, fármacos anticolinérgicos, anti-hipertensores, com especial ênfase para os diuréticos pois induzem uma diminuição no FSE. (Coimbra, 2009).

O doente deve ser avaliado pormenorizadamente quanto à saúde da cavidade oral e a situação funcional real podendo empregar-se métodos quantitativos para a determinação da secreção salivar em repouso ou por estimulação quando a situação o justificar. O tratamento deve ser orientado de acordo com a etiologia e as repercussões que a xerostomia terá na perda de conforto e na qualidade de vida do doente. Assim, é fundamental controlar o uso de medicamentos xerogénicos, tratar a doença de base, promover a hidratação oral e tomar medidas para o controlo sintomático. O farmacêutico tem um papel fulcral nesta área, através do aconselhamento aos doentes com xerostomia. O objetivo principal é proporcionar o alívio desta sintomatologia, quer através de medidas farmacológicas e não farmacológicas, não esquecendo da importância de educar os doentes para as corretas medidas preventivas que os vão ajudar a reduzir as complicações subjacentes à xerostomia proporcionando assim uma melhor qualidade de vida (Feio & Sapeta, 2005).

2. XEROSTOMIA

O termo xerostomia deriva da palavra Grega *xeros* (seco) e *stoma* (boca), o que significa boca seca (Mravak-Stipetić, 2012). Foi descrita pela primeira vez por Bartley em 1868 que estabeleceu uma relação entre esta sintomatologia e a repercussão para os pacientes na sua qualidade de vida (QdV) (González Jiménez *et al.*, 2009). É definida como a sensação subjetiva de boca seca, consequente ou não da diminuição/interrupção da função das GS, com alterações quer na quantidade, quer na qualidade da saliva. As queixas mais frequentes por parte dos doentes são o desconforto causado pela sensação da secura oral, a consequente dificuldade na deglutição e na articulação de palavras, e o aumento de cáries dentárias e de infeções ao nível da mucosa oral. (Feio & Sapeta, 2005; Rydholm & Strang, 2002).

Por definição, xerostomia é a sensação de boca seca devido a uma diminuição quantitativa apenas do fluxo salivar em repouso (FSR) quando este baixa para menos de 50% ou de uma alteração da composição da saliva com perda de mucina e consequente diminuição da capacidade de lubrificação, sem diminuição do fluxo (Brennan, Shariff, Lockhart, & Fox, 2002; Coimbra, 2009).

A HS é uma xerostomia em que há uma diminuição objetiva do FSR e do fluxo salivar estimulado (FSE) e só se observa no caso de marcada lesão dos ácinos glandulares (Coimbra, 2009).

A xerostomia pode ter uma variedade de causas. Segundo Anil *et al.*, estas podem ser agrupadas em:

- 1) causas primárias, em que existem condições que afetam diretamente as GS, levando a uma diminuição da produção de saliva, sendo as mais comuns a SS e as doenças das GS ou outras doenças como a diabetes, doenças da tiróide, doenças hepáticas, renais, hepatite C (VHC), e VIH;
- 2) causas secundárias, em que a HS e a secura oral ocorrem como efeitos secundários. A alteração da secreção autonómica da saliva pode derivar de encefalites, de tumores cerebrais, do tabagismo e da desidratação do doente bem como de vários medicamentos tomados de forma regular, tais como os opióides, os anti-histamínicos, os antidepressivos, os

antiepiléticos, antimicrobianos, os ansiolíticos e os anticolinérgicos. Outras causas poderão resultar das alterações na função da própria glândula, tais como infecções, obstruções tumorais, excisão das glândulas, cálculos, doenças autoimunes e RT (Feio & Sapeta, 2005).

Fatores como a polimedicação, a radioterapia (RT) e a Síndrome de Sjörgen (SS) podem levar à xerostomia. Esta está maioritariamente relacionada com a hipofunção das glândulas salivares que pode ocorrer com ou sem uma diminuição objetiva da produção de saliva. No entanto, na maior parte dos casos a xerostomia é acompanhada por uma HGS, que resulta efetivamente da diminuição objetiva do fluxo salivar (hipossialia). Outros fatores como o estado emocional, o jejum frequente, a doença de Parkinson também contribuem para a xerostomia. (Plemons et al., 2014; Spivakovsky & Spivakovsky, 2016).

Tabela 1 - Causas de xerostomia (Adaptado de Feio & Sapeta, 2005).

Patologias principais	Fármacos	Patologias concorrentes	Debilidade
Cancro com invasão das glândulas salivares	Anticolinérgicos	Diabetes mellitus	Respirador bucal
Erosão da mucosa oral	Anti-histamínicos	Diabetes insípida	Ansiedade
Hipercalcemia	Antiparkinsonianos	Hipotireoidismo	Depressão
Tratamento antineoplásico	Antidepressivos tricíclicos	Doenças auto-imunes	Desidratação
Radiação local	Opióides	Amiloidose	
Quimioterapia	Diuréticos	Sarcoidose	
Cirurgia radical local		Tabagismo	
Estomatite		Fibromialgia/ Fadiga crónica	
Candidíase		Parotidite	

Independentemente da etiologia da xerostomia, esta afetará diretamente o conforto oral e o estado de saúde em geral do doente. A diminuição da quantidade e qualidade de saliva predispõe à ocorrência de lesões de variável gravidade na cavidade oral, desde a dificuldade em falar, a halitose e a dor a nível das mucosas decorrentes da secura das mesmas, contribuindo para a diminuição dos contactos sociais levando-os por vezes ao isolamento, influenciando negativamente o seu bem-estar e naturalmente a sua qualidade de vida. Estas características devem ser avaliadas e atendidas na estratégia terapêutica (Arizpe, Salinas, Enríquez, & Sandoval, 2012; Feio & Sapeta, 2005).

Tabela 2 - Manifestações clínicas de xerostomia (Adaptado de Feio & Sapeta, 2005).

Manifestações orais de caráter funcional	Dificuldade em mastigar, deglutir, falar ou alterações do paladar;
Manifestações orais de caráter orgânico	Cáries, acumulação de placa bacteriana, doenças periodontais;
Doença a nível das mucosas	Atrofia, fissuras e úlceras dos tecidos moles; a mucosa apresenta-se desidratada, eritematosa e dolorosa; sensação de ardor na língua;
Predisposição para infeções	A diminuição das funções antimicrobianas produz uma alteração do pH, diminuição das imunoglobulinas, lisozima e outras enzimas. Esta situação favorece infeções, especialmente por <i>Candida albicans</i>
Halitose	A diminuição da saliva e das suas funções lubrificantes e solventes determinam a retenção dos alimentos. A ação de alguns medicamentos e a destruição das mucosas provocam halitose;
Outras	Em caso de doenças sistémicas, a xerostomia faz-se acompanhar da secura de outras mucosas, como a xeroftalmia, secura das fossas nasais, garganta, genitais, pele, faringe e aparelho respiratório.

É fundamental estabelecer a diferença entre xerostomia e hipossialia (ou hipossalivação) (Brennan et al., 2002; Coimbra, 2009).

2.1. Hipossialia

A hipossialia (HS) corresponde à diminuição do fluxo salivar ou à alteração dos componentes da saliva. Pode causar diversas complicações orais, como dor, gengivite, halitose, cáries dentárias, dificuldade na mastigação, dificuldade na fala, aumento da suscetibilidade de

infecções oportunistas tais como a candidíase e reduz a retenção de próteses dentárias, favorecendo o aparecimento de úlceras traumáticas (Bolstad & Skarstein, 2016; Silva *et al.*, 2016).

Considera-se HS quando o FSE é inferior a 0,5-0,7 ml/min e o fluxo salivar não estimulado é menor que 0,1-0,2 ml/min, e, quando a produção diária de saliva é inferior a 500 ml (Bascones *et al.*, 2007).

2.1.1. Constituição da Saliva

A saliva é um componente de extrema importância no nosso organismo. Os principais componentes da saliva são: água (aproximadamente 99,5%); α -amílase, enzima digestiva abundante, compreendendo 10% da quantidade de proteínas salivares; Imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, responsáveis por ações antimicrobianas e antivirais; peroxidase, lisozima, lactoferrina, com funções antimicrobianas; mucina, que confere propriedades lubrificantes à saliva e impede a adesão dos microrganismos às mucosas e estruturas dentárias; proteínas ricas em prolina e eletrólitos (cálcio, fosfato, bicarbonato, potássio, sódio e fluoreto) responsáveis pelo efeito tampão e de remineralização dentária e pela manutenção da integridade da mucosa oral (Llena-Puy, 2006; Närhi, Meurman, & Ainamo, 1999; Pedersen, Bardow, Jensen, & Nauntofte, 2002; Seeley, R., Stephens T., Tate, P., 2003).

A saliva é uma secreção aquosa produzida principalmente (90% do seu volume) pelas glândulas parótidas, submandibulares e glândulas sublinguais (GS Major) e pelas glândulas salivares Minor distribuídas ao longo da mucosa oral (10% do seu volume). O seu fluxo médio varia entre 1.000 a 1.500ml/dia, e o pH varia em torno de 6 a 7 (Silva *et al.*, 2016; Zhang & Castro, 2015).

A saliva exerce funções de extrema importância no nosso organismo ao nível da digestão. Permite o processo de deglutição dos alimentos, a mastigação, a remineralização dentária e tem uma ação antimicrobiana, impedindo a adesão e crescimento de microorganismos, desempenha um papel importante na lubrificação e limpeza dos tecidos orais e estrutura dentária (Arizpe *et al.*, 2012; Plemons *et al.*, 2014).

Existem dois tipos de secreções:

- 1) serosa, mais fluída e produzida pelas glândulas parótidas (Major);
- 2) mucosa, mais viscosa (com elevada concentração de mucina) produzida pelas glândulas submandibulares, sublinguais (Major) e as glândulas Minor (Silva *et al.*, 2016; Zhang & Castro, 2015).

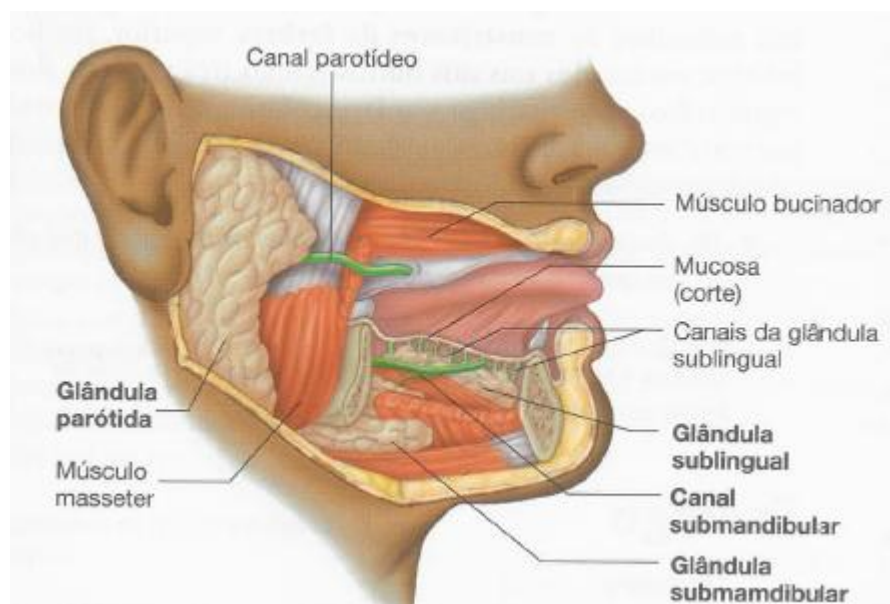


Figura 1 - Glândulas Salivares Major (Adaptado de Seeley *et al*, 2003).

As glândulas parótidas são as maiores de todas as glândulas Major. A sua fração secretora é constituída unicamente por células serosas (que produzem principalmente saliva aquosa) e contêm grânulos de secreção, ricos em proteínas e com elevada atividade de amílase. São responsáveis pela produção de cerca de 20-25% do volume total de saliva produzida (Cassolato & Turnbull, 2003; Seeley, R., Stephens T., Tate, P., 2003).

As glândulas submandibulares, de secreção mista (serosa e mucosa), são constituídas maioritariamente por células serosas (Seeley, R., Stephens T., Tate, P., 2003).

As glândulas sublinguais, mistas, são mais as pequenas de todas a Major, são principalmente constituídas por células mucosas. (Seeley, R., Stephens T., Tate, P., 2003).

As glândulas salivares Minor, dispersas pela mucosa oral, são responsáveis pela produção de aproximadamente, 10% da saliva total (Mravak-Stipetić, 2012).

2.1.2. Fisiologia da Saliva

O controlo da secreção salivar é regulado pelo Sistema Nervoso Autónomo Parassimpático (colinérgico) e Simpático (adrenérgico). No SNPS, tanto os neurónios pré-ganglionares provenientes do bulbo raquidiano como os pós-ganglionares são colinérgicos e o neurotransmissor é a acetilcolina (ACh) (Coimbra, 2009; Sreebny & Schwartz, 1997).

Os recetores colinérgicos nos gânglios são também ativados pela nicotina. Já os recetores colinérgicos localizados no segundo neurónio junto da célula efetora são ativados farmacologicamente pela muscarina. A estimulação parassimpática produz saliva de forma profusa e fluída. No simpático, o primeiro neurónio (pré-ganglionar) é também colinérgico. O segundo (neurónio pós-ganglionar) é adrenérgico. Existem várias classes de recetores adrenérgicos. A ativação dos recetores *beta*, liberta macromoléculas e uma saliva espessa; a dos recetores *alfa-1*, tem efeito semelhante ao dos recetores muscarínicos com a produção de saliva. A ativação dos recetores *alfa-2* adrenérgicos, inibe os recetores *alfa-1* impedindo a libertação de saliva. A via córtico-bulbar veicula os estímulos psicológicos eferentes e os reflexos condicionados, até aos núcleos salivares. A estimulação salivar reflexa mediada pelos aferentes parassimpático e simpático pela via dos núcleos salivares do tronco cerebral é evocada pela mastigação e pelos estímulos gustativos e olfativos. O arco reflexo mastigatório anterior, transmite a excitação periférica dos dois terços anteriores da língua para os núcleos salivares superiores através do nervo facial. O arco reflexo posterior, transmite a estimulação do terço posterior da língua ao núcleo salivar inferior através do nervo glossofaríngeo (Coimbra, 2009).

A estimulação do Sistema Nervoso Parassimpático é responsável pelo aumento de volume final produzido de saliva, enquanto a estimulação do Sistema Nervoso Simpático afeta o conteúdo e a composição proteica da saliva (Närhi et al., 1999).

2.2. Consequências da Xerostomia

A xerostomia tem consequências físicas, mas também psicológicas e sociais (Feio & Sapeta, 2005).

Afeta a saúde oral dos doentes que a sentem e compromete a sua qualidade de vida. Estes habitualmente manifestam dificuldades ao nível na fala, mastigação, disfagia, na utilização de próteses, aumento da incidência das cáries dentárias (figura 2), desmineralização dentária, remineralização dentária, doença periodontal, sialodenite, ardor lingual e da mucosa oral, maior propensão para infeções como candidíase, glossodinia, queilite, halitose, desidratação da mucosa oral (figura 4), alterações no paladar e intolerância a alimentos mais condimentados (Critchlow, 2016; Fávaro, Ferreira, & Martins, 2006; Mravak-Stipetić, 2012; Napeñas, Brennan, & Fox, 2009; Oh, Lee, Kim, & Kho, 2008).

Particularmente na SS, a xerostomia é problemática, originando disartria e disfagia, reduzindo a qualidade de vida, em comparação com pessoas saudáveis (Fávaro *et al.*, 2006; Porter, Scully, & Hegarty, 2004).

As cáries dentárias são frequentemente diagnosticadas nestes pacientes, principalmente com idade mais avançada. Os dentes são constituídos por tecidos mineralizados cujo processo de desmineralização e remineralização são controlados pela saliva. Na HS, devido à diminuição da quantidade de saliva e consequente perda das suas funções antimicrobianas, o microambiente da cavidade oral fica comprometido e o potencial de remineralização diminui, aumentando assim o risco de desenvolver novas cáries (M. L. Singh & Papas, 2014).



Figura 2 - Cáries dentárias como consequência da hipossialia

(Adaptado de Hassona & Scully, 2016)

Devido à hipossialia, a estimulação dos recetores gustativos é insuficiente e os doentes poderão apresentar distúrbios ao nível do paladar (Napeñas *et al.*, 2009). O consequente défice na lubrificação na cavidade oral, é comum aos pacientes que utilizam próteses dentárias sentirem maior dificuldade na aderência das mesmas, sofrerem com o aparecimento de erosões e úlceras ao nível da mucosa oral, dor, lábios secos e com fissuras e doença periodontal. Nestes pacientes o risco de infeções fúngicas, como a candidíase é mais elevado (Mravak-Stipetić, 2012; Napeñas *et al.*, 2009; Pinna, Campus, Cumbo, Mura, & Milia, 2015). A colonização e proliferação microbiana na cavidade oral é mais evidente. Os pacientes possuem um risco aumentado para infeções oportunistas na mucosa oral, tais como a candidíase, provocada pela *Candida albicans* (figura 3). Esta infeção é uma complicação frequente nestes pacientes imunodeprimidos e afeta a lubrificação dos tecidos orais e a higiene oral, favorecendo o aumento do risco para cárie dentária. A acumulação da placa bacteriana (figura 5) leva à inflamação e ao desconforto ao nível dos tecidos gengivais e à halitose, mais relatada em indivíduos portadores de próteses dentárias removíveis. A candidíase pode ainda causar sensação de ardor na cavidade oral, glossite, glossodinia e queilite angular (Hassona & Scully, 2016; D. H. Jensen *et al.*, 2014; Mouly *et al.*, 2007; Oh *et al.*, 2008; Paranhos *et al.*, 2013; Y. Singh, Saini, Siwach, & Mittal, 2012; Tschoppe, Wolf, Eichhorn, Martus, & Kielbassa, 2011).



Figura 3 – Candidíase oral como consequência de HS

(Adaptado de Hassona & Scully, 2016).

A capacidade tampão da saliva reduz aquando da hipossalialia, o que leva a uma maior vulnerabilidade do ambiente da cavidade oral bem como uma maior acidificação. Um fluxo salivar inferior a 0,1 ml/min pode causar um aumento da incidência fúngica. Do mesmo modo, uma maior proporção destes microrganismos resulta numa maior acidificação do ambiente da cavidade oral, contribuindo assim para a desmineralização do esmalte dentário, bem como a progressão de cáries dentárias (Chambers et al., 2007; Frost et al., 2006; Matear, 2005; Roviroso et al., 2005; Silvestre Donat, Miralles Jordá, & Martínez Mihi, 2004).

A xerostomia pode levar à intolerância por parte dos pacientes aos alimentos mais ácidos e picantes. Pode ainda agravar os sintomas de doenças orais como o Síndrome da Boca Ardente (SBA) (Napeñas *et al.*, 2009; Pinna *et al.*, 2015).

O SBA é uma patologia que se caracteriza por sintomas de queimadura, prurido, ardor na mucosa oral e língua. Provoca modificações ao nível do paladar, variações da salivação ou dor na cavidade oral e lábios. Pode ter várias causas como fatores psicogénicos, alterações hormonais, deficiência de ácido fólico, ferro, vitaminas do complexo B ou reação de hipersensibilidade a materiais utilizados em próteses dentárias (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; Arcos-guerra, Sueli, & Chimenos-ku, 2014).



Figura 4 - Mucosa oral desidratada (Adaptado de Turner, Mupparapu, & Akintoye, 2014).



Figura 5 - Acumulação de placa bacteriana e cáries num paciente com hipofunção salivar severa e xerostomia (Adaptado de Pinna *et al.*, 2015)

2.3. Diagnóstico

O primeiro passo para o diagnóstico correto da xerostomia passa por questionar diretamente ao paciente se sente a boca seca. Pode quantificar-se a percepção de xerostomia através da aplicação, por exemplo, de uma escala numérica simples. Outras questões que podem contribuir para a avaliação clínica são, o saber se o doente: tem a necessidade de hidratar a boca com líquidos, especialmente à noite; consegue comer uma bolacha sem beber água, se a língua tem aumento de adesão ao palato, se ao mastigar os alimentos, estes se aderem demasiado aos dentes. Outros sintomas associados são a disgeusia (distorção ou perda do paladar) e a glossodinia (Feio & Sapeta, 2005).

Outros fatores que contribuem para uma ideia mais precisa do diagnóstico são a observação da mucosa oral, o seu estado de hidratação, a existência de saliva no pavimento da cavidade oral, o seu aspeto macroscópico, a sua textura (saliva alterada: branca, espumosa ou excessivamente viscosa), a pesquisa de lesões eritematosas da mucosa, de cáries e de queilite. Sinais clínicos importantes para a cronicidade dos problemas são os lábios secos, a recorrência de candidíase oral, a glossite atrófica, a persistência de cáries, a dor e ardor crónicos, a alteração do paladar, a dificuldade em falar e deglutir e a sensação de areia nos dentes. São suficientes quatro destes sintomas para a suspeita de xerostomia. (Coimbra, 2009; Feio & Sapeta, 2005).

O diagnóstico quantitativo do grau de xerostomia pode ser realizado através de exames sialométricos, com medições do fluxo FSR e do FSE. Trata-se de um processo que permite avaliar a produção de saliva quer em repouso, quer por estimulação química e gustativa (ácido cítrico) ou mecânica (mastigação de parafina). Permite também a observação da sua composição química, o seu pH e a presença de anticorpos. A saliva não estimulada inclui a produção de saliva das GS Major e Minor. Por outro lado, as glândulas parótidas são as principais responsáveis pela produção da saliva estimulada (Coimbra, 2009; Navazesh & Kumar, 2008; Silva et al., 2016).

A secreção salivar não estimulada é de 0,3 ml/min e a estimulada é de 1,5 ml/min. Considera-se HS se os valores forem respetivamente ≤ 0.1 ml/min e ≤ 0.7 ml/min (Feio & Sapeta, 2005; S. B. Jensen, Pedersen, Reibel, & Nauntofte, 2003).

Podem ainda ser feitos vários testes, como medir a produção de saliva, sem estímulos, enquanto a mesma é cuspidada, ou deixada cair, para um pequeno contentor de plástico durante cinco minutos. Este teste deve ser feito 1,5 a 2 horas após períodos em que o doente não fumou, não ingeriu líquidos, não higienizou a cavidade oral ou se alimentou (Feio & Sapeta, 2005; van Nieuw Amerongen & Veerman, 2003).

Existe um teste por estimulação química no qual se aplica ácido cítrico a 4% na língua, bilateralmente, a cada 20 segundos, sendo a saliva colhida durante dois minutos. No teste por estimulação mecânica, o doente mastiga uma porção de parafina, sem sabor, durante cinco minutos, sendo esta colhida igualmente durante dois minutos. (Feio & Sapeta, 2005; van Nieuw Amerongen & Veerman, 2003).

Existem outros meios de colher a saliva, através de materiais absorventes ou de cânulas aplicadas junto ao *ostium* do canal de Stenon, as quais aspiram as secreções salivares para uma câmara (cânula de Laschley) (Feio & Sapeta, 2005).

Para o estudo do diagnóstico de hipossalialia podem ainda ser utilizadas técnicas de imagem, desde a radiografia mais simples até técnicas mais invasivas como a sialografia, que por meio de uma injeção de produto de contraste radiopaco permite confirmar uma obstrução, por litíase entre outras (Feio & Sapeta, 2005).

Em determinadas doenças sistêmicas pode ser uma cintigrafia das GS que permite a sua avaliação funcional e uma biópsia da mucosa interna do lábio inferior para avaliar a presença de alterações histológicas (Feio & Sapeta, 2005).

Em síntese, o diagnóstico da xerostomia é fundamentado na história clínica que deve ser exaustiva para identificar os fatores etiológicos possíveis. Há que valorizar a percepção do doente, avaliar pormenorizadamente o estado da boca e a situação funcional real (Feio & Sapeta, 2005).

Tabela 3 - Avaliação do estado da cavidade oral (Adaptado de Feio & Sapeta, 2005).

	Estado Normal	Alterações
Saliva	Aquosa, clara, algo viscosa.	Quantidade reduzida, cor e odor alterados.
Lábios	Distendidos, suaves, lisos, hidratados e rosados.	Desidratados, inflamados, fissurados, com descamação, mobilidade reduzida e cor alterada.
Gengivas	Rosadas, distendidas.	Eritematosas, inflamadas, com hemorragia.
Língua	Vermelho-rosado, húmida, ligeiramente rugosa, papilas alinhadas, delgadas e rosadas.	Desidratada, rugosidade excessiva, fissuras, úlceras.
Dentes	Alinhados, lisos, brancos.	Ausência de dentes, cáries, cor, restaurações, próteses mal adaptadas, cúspides cortantes, pigmentados.

Mucosas	Rosadas, húmidas, lisas.	Inflamadas, ulceradas, descoradas, pigmentadas.
----------------	--------------------------	--

2.4. Xerostomia induzida por doenças

Algumas doenças sistêmicas causam disfunção salivar pelo que sempre que haja suspeita de xerostomia devem ser investigadas as suas causas (Coimbra, 2009; Pons Vicente, Almendros Marqués, Berini Aytés, & Gay Escoda, 2008).

A xerostomia, é uma consequência predominante de certas doenças das GS, como a SS. A prevalência de xerostomia e HGS atinge aproximadamente 100% em pacientes com SS. No entanto, poderá ocorrer como consequência de outras patologias como a sarcoidose, VIH, HCV, doença de Parkinson e Alzheimer, fibrose cística, cirrose biliar primária e diabetes (Fávaro *et al.*, 2006; Mravak-Stipetić, 2012; Napeñas *et al.*, 2009).

A SS é a segunda doença mais comum do tecido conjuntivo. É uma doença crónica, multissistémica, imunomediada, caracterizada por uma inflamação das glândulas exócrinas causando sintomas clínicos de secura, principalmente ao nível da cavidade oral e dos olhos. A SS pode ser classificada como primária ou secundária. No primeiro caso, ocorrem sinais e sintomas que afetam somente a boca e os olhos, enquanto no segundo caso ocorrem xerostomia, xeroftalmia e outras alterações associados ao tecido conjuntivo (Bowman, 2002; Dis & Tnf, 2003; Fávaro *et al.*, 2006).

Os sintomas de xerostomia na SS são causados por severa infiltração linfocitária a nível das glândulas salivares. Os sintomas orais mais associados a esta síndrome são a xerostomia há mais de 3 meses, edema das GS com frequência, e a ingestão excessiva de líquidos aquando na mastigação e deglutição dos alimentos (Azuma *et al.*, 2014; Fávaro *et al.*, 2006).

A sarcoidose crónica é outra patologia pode causar xerostomia e aumento das GS em 9% dos pacientes afetados. Recentemente foi demonstrado que os graus de xerostomia são

semelhantes entre grupos de pacientes com SS e grupos com sarcoidose, sendo que o aumento de volume parotídeo destaca-se no caso da sarcoidose (Fávaro *et al.*, 2006; Tsifetaki, 1999).

Em cerca de 4% a 8% dos indivíduos infectados por VIH ocorrem doenças das GS. Estas são caracterizadas por um aumento de volume glandular recorrente e xerostomia. As glândulas parótidas são as mais afetadas (Fávaro *et al.*, 2006; S. P. C. Scully, 1994).

Os doentes infectados com o vírus da hepatite C (VHC) apresentam frequentemente várias manifestações extra-hepáticas, que afetam as GS em aproximadamente 5 a 10% dos pacientes afetados, ao contrário das outras hepatites (Arase *et al.*, 2003). A xerostomia é o sintoma mais predominante nas patologias das GS associadas com VHC, e de acordo com Henderson, demonstrou-se que as taxas de fluxo salivar foram menores em pacientes com VHC do que em grupos de pacientes saudáveis (grupo controlo) (Fávaro *et al.*, 2006; Henderson *et al.*, 2001).

Patologias por infeção por vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 e por Epstein-Barr também foram relacionadas com a xerostomia (Fávaro *et al.*, 2006; Lima *et al.*, 2016).

A diabetes *mellitus* do tipo 1, a anorexia nervosa, o alcoolismo, a má nutrição, a bulimia, as infeções virais ou bacterianas e as medicações utilizadas no tratamento dos doentes portadores do VIH podem causar hipertrofia parotídea e consequente alteração da função. Em doentes que se encontram em fase avançada de doença oncológica a xerostomia é frequentemente multicasual (Feio & Sapeta, 2005).

2.5. Xerostomia induzida por fármacos

Um dos principais efeitos adversos de determinados fármacos é a mudança qualitativa e quantitativa da saliva (M. L. Singh & Papas, 2014).

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da xerostomia e a HGS aumenta com a idade, e está fortemente associada à medicação (Anil *et al.*, 2016).

Até à data, a xerostomia foi associada à administração de mais de 500 medicamentos (Shetty, Bhowmick, Castelino, & Babu, 2012).

São vários os fármacos de ação sobre o sistema nervoso central (SNC) que podem interagir com os tecidos orais e que induzem xerostomia como efeito colateral. Destacam-se os antidepressivos, ansiolíticos, opióides, anticonvulsivantes e antipsicóticos. Estes fármacos são altamente lipossolúveis e por isto permeiam facilmente os líquidos e tecidos corporais (Anil *et al.*, 2016; Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

Alguns destes fármacos provocam alterações nos tecidos moles e duros afetando a saúde oral dos pacientes. Outras reações adversas comumente relatadas após a administração de uma variedade de medicamentos são as erupções mucocutâneas da região oral e perioral. Estes efeitos adversos têm um amplo espectro de apresentações clínicas que podem mimetizar outros sinais e/ou sintomas da doença para a qual o paciente está a realizar o tratamento, incluindo manifestações sistêmicas e locais (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

Tabela 4 - Medicamentos cujo uso pode levar à HS como efeito colateral (Adaptado de Anil *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2016)

CLASSES	MEDICAMENTOS
Antiparkinsonianos	Levodopa, Carbidopa
Antihipertensores	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Metoprolol, Atenolol
Ansiolíticos	Diazepam, Alprazolam, Triazolam
Diuréticos	Clorotiazida, Hidroclorotiazida
Broncodilatadores	Brometo de Ipratrópio
Antidepressivos	Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina
Antihistamínicos	Astemizol, Cloferamina, Bronfeniramina, Loratadina
Antipsicóticos	Fenotiazina, Olanzapina, Tiaprida, Lítio, Quetiapina, Risperidona
Analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)	Codeína, Metadona, Tramadol, Ibuprofeno, Naproxeno
Antiepiléticos	Carbamazepina
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina, Orfenadrina, Tizanidina

As reações adversas aos medicamentos está relacionada com mecanismos imunológicos e não imunológicos, sendo a maioria mediada pelo sistema imune ou podem ainda ocorrer reações alérgicas aos fármacos. Existem três mecanismos envolvidos nas reações alérgicas aos

fármacos. O primeiro mecanismo apresenta reações mediadas por IgE ligada aos mastócitos. O segundo mecanismo mostra reações alérgicas envolvendo a reação citotóxica na qual os anticorpos (Ac) se ligam ao fármaco que já está ligado a uma superfície celular. O terceiro mecanismo envolve a circulação do antígeno (Ag), a qual é prolongada sensibilizando o sistema imunitário, o que estimula a produção de mais Ac contra o fármaco. As reações não imunológicas, são independentes dos Ac, uma vez que afetam diretamente os mastócitos causando liberação de mediadores químicos, podem resultar de uma sobredosagem ou toxicidade, ou estarem relacionados com a afinidade de receptores específicos. As manifestações clínicas mais comuns de reações adversas de medicamentos na cavidade oral incluem para além da xerostomia, as úlceras orais, a mucosite vesículo-bolhosa ou ulcerativa, a pigmentação e hipertrofia gengival (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005)).

O risco de xerostomia aumenta com os efeitos sinérgicos dos medicamentos xerogénicos, bem como com doses mais elevadas de medicação e com a duração da utilização da mesma (Anil *et al.*, 2016).

O efeito que os medicamentos exercem ao nível da secreção salivar é bastante complexo. São vários os fatores que contribuem, como a dosagem, taxas de absorção e excreção do fármaco, a formação de metabolitos biologicamente ativos, interação entre fármacos e a duração do tratamento.

A xerostomia, é um sintoma muito frequente nos pacientes polimedicados. Os idosos que fazem uso de diversas medicações concomitantemente devem ser avaliados, não apenas pela interação medicamentosa, mas também pela alteração nos mecanismos de distribuição, biotransformação e eliminação. Este grupo de pacientes, exibem frequentemente sintomas de xerostomia (Alajbeg *et al.*, 2012; Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; Merle, Laroche, Dantoine, & Charmes, 2005; Villa *et al.*, 2016).

Vários estudos mostram que existe uma correlação entre o número de medicamentos administrados (superior a 4) e a xerostomia. No entanto as razões que levam a esta afirmação não estão bem claras. A xerostomia induzida por fármacos pode ocorrer devido a uma alteração na composição da saliva sem que exista necessariamente uma diminuição o fluxo salivar (Crogan, 2011; Johanson, Österberg, Lernfelt, Ekström, & Birkhed, 2013; Smidt, Torpet, Nauntofte, Heegaard, & Pedersen, 2011).

2.5.1. Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central

São vários os fármacos de ação sobre o Sistema Nervoso Central que podem interagir com os tecidos orais. Dentro destes fármacos, os principais são os antidepressivos, opióides, anticonvulsivantes e antipsicóticos. Estes fármacos são altamente lipossolúveis e por isso permeiam facilmente os líquidos e tecidos corporais (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

Nas últimas décadas, o consumo de antidepressivos tem aumentado por parte da população, o que é atribuído ao aumento de várias doenças mentais, como a depressão, a ansiedade, a insônia, os estados de pânico, as doenças do comportamento alimentar (Keene, Galasko, & Land, 2003; Rodrigues, Facchini, & de Lima, 2006).

A xerostomia é um efeito secundário muito comum de certas classes de antidepressivos (Keene *et al.*, 2003).

Os antidepressivos são fármacos que inibem a recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina no SNC, ou ainda impedem a enzima mono-aminoxidase (MAO) responsável pela degradação das catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina). Estes fármacos antidepressivos possuem afinidade pelos recetores adrenérgicos e colinérgicos presentes nas GS. A ação anticolinérgica dos antidepressivos e ansiolíticos pode estar relacionada com esta afinidade e a redução do influxo colinérgico e simpático ao SNC. O principal efeito colateral destes fármacos é a inibição do efeito secretagogo causado pelo estímulo colinérgico, e desta forma, podem ocorrer a hipossaliva, retenção urinária, xeroftalmia, entre outros efeitos (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005). Segundo Araújo *et al.*, os fármacos que atuam no SNC como os antidepressivos e ansiolíticos causam HS por induzirem a libertação de neurotransmissores (NT), o que promove um efeito anticolinérgico que diminui o estímulo parassimpático sobre os recetores muscarínicos colinérgicos presentes das GS. Os fármacos que potencialmente causam HS podem ser divididos em fármacos que atuam no sistema colinérgico, como antidepressivos tricíclicos, antagonistas dos recetores muscarínicos, antagonistas dos recetores alfa, antipsicóticos,

diuréticos e anti-histamínicos; e fármacos que actuam no sistema nervoso simpático (SNS) como os anti-hipertensores, antidepressivos, supressores de apetite, descongestionantes, broncodilatadores, relaxantes musculares e analgésicos (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; C. Scully, 2003; Smith & Burtner, 1994).

Os pacientes que realizam tratamentos com antidepressivos podem apresentar xerostomia, hipotensão ortostática e interação com vasoconstritores, do mesmo modo a administração concomitante de outros fármacos pode potenciar estes efeitos indesejáveis. A xerostomia e mudanças na viscosidade da saliva são complicações frequentemente relatadas pelo uso destes fármacos. A hipossaliva, tem sido associada a mais de 500 medicamentos, e ainda existem os efeitos sinérgicos encontrados principalmente em idosos polimedicados. A sensação de boca seca é relatada como o efeito adverso mais frequente. São diversos os medicamentos que podem afetar a produção de saliva. Porém, o mecanismo exato pelo qual este fato ocorre ainda não está completamente elucidado (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

As benzodiazepinas são fármacos que induzem a libertação do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico). São capazes de alterar a função das GS, incluindo a secreção de proteínas e enzimas. O clonazepam está associado à sensação de queimação oral e secura da boca. As anfetaminas têm efeitos excitatórios no SNC, reduzem o fluxo salivar e diminuem os níveis de cálcio e fosfato na saliva. Estas alterações no fluxo salivar e nos níveis de enzimas e proteínas podem causar efeitos destrutivos ao nível dentário e da mucosa oral. Araújo *et al.*, relataram ainda que o uso crónico de medicamentos opióides está frequentemente associado a efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, retenção urinária, e obstipação intestinal (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; Cabrera, Mesas, Rossato, & Selma, 2007).

2.5.2. Anti-hipertensores

Os anti-hipertensores são fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistémica, produzindo vasodilatação, redução do débito cardíaco, por bloquearem os recetores

adrenérgicos ou por inibirem a enzima conversora de angiotensina (ECA) (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

A HS é um efeito adverso muito comum associado aos fármacos que atuam no SNC e no sistema cardiovascular. Os anti-hipertensores e diuréticos são responsáveis pela diminuição da velocidade do fluxo salivar, e esta diminuição é potenciada quando estes fármacos são administrados concomitantemente, como relata Araújo *et al.*,

Os fármacos anti-hipertensores reduzem o fluxo simpático pela inibição de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), diminuem a neurotransmissão adrenérgica ou diminuem a resposta ao estímulo simpático junto aos recetores alfa e beta, isto é, ao impedir o estímulo simpático nestes recetores inibe-se o estímulo secretor das GS. Os diuréticos potenciam a ação dos anti-hipertensores. São exemplos de fármacos anti-hipertensores que têm como efeito colateral a xerostomia o captopril, enalapril e lisinopril (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; Castells, Rodoreda, Pedrós, Cereza, & Laporte, 2003).

2.5.3. Antimicrobianos

Os antimicrobianos são fármacos inibidores do crescimento de microrganismos, que impedem a sua replicação ou síntese proteica e/ou destroem a membrana da parede celular do microrganismo. Estes fármacos provocam efeitos colaterais nos tecidos orais, no entanto o mecanismo responsável por estes efeitos é incerto. Os antimicrobianos administrados por via sistêmica podem alterar a microbiota oral e consequentemente predispor o indivíduo a infecções bacterianas ou fúngicas, como a candidíase oral (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

Os antibióticos são fármacos amplamente utilizados na medicina. Entre os vários antibióticos existentes, as penicilinas estão associadas às reações de hipersensibilidade ou perturbações mediadas pela imunoglobulina E (IgE), que podem variar desde o edema e eritema dos tecidos orais à anafilaxia, surgindo com maior prevalência a nível dos lábios e a língua, minutos ou horas após administração destes fármacos.

Os lábios são os locais mais atacados, seguidos pela língua. As penicilinas têm sido associadas a várias reações, tais como estomatites alérgicas, eritema multiforme, bem como xerostomia, glossite e distúrbios do paladar. A amoxicilina é comumente associada à ocorrência de glossite, língua pilosa negra e estomatite. Outros exemplos são o cefaclor, a cefalexina e o cefadroxil que também podem provocar diminuição da salivação e distúrbios do paladar. (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005).

2.5.4. Anti-histamínicos

Frequentemente, os anti-histamínicos estão associados a efeitos colaterais a nível do sistema nervoso central e efeitos antimuscarínicos, incluindo xerostomia. Estes efeitos ocorrem por inibição dos recetores M3 presentes nas GS. Os principais fármacos anti-histamínicos relacionados com a xerostomia são o astemizol, fexofenadina, loratadina, mizolastina e terfanadina (Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, 2005; Mattila & Paakkari, 1999).

2.6. Xerostomia induzida por radiação

A prevalência da xerostomia e da HGS atinge aproximadamente 100% em pacientes submetidos a radiação na cabeça e pescoço para o tratamento de neoplasias nestas regiões anatómicas (Mravak-Stipetić, 2012; Napeñas *et al.*, 2009).

A radiação local pode levar à destruição do parênquima glandular por originar hipovascularização, hipoxia e hipocelularidade. A destruição pode ser irreversível e total dependendo das doses de radiação e da proporção da glândula atingida (Coimbra, 2009).

Por ordem decrescente de sensibilidade à radioterapia, encontram-se as glândulas parótida, submandibular e a sublingual (Coimbra, 2009; Rode *et al.*, 1999). Ocorrem efeitos ao nível da composição da saliva que incluem aumento da viscosidade, aumento dos componentes orgânicos e diminuição da transparência da mesma.

As doses necessárias para provocar destruição das células malignas em geral vão de 40 a 70 Gy. O tecido salivar é sensível à radiação a partir dos 30 Gy. A recuperação parcial é feita entre seis a doze meses. Após radioterapia, nas glândulas parótidas expostas a doses acima de 60 Gy os danos tornam-se irreversíveis. (Coimbra, 2009; Shiboski, Hodgson, Ship, & Schiødt, 2007).

A extensão das lesões induzidas pela radioterapia (RT) depende do volume anatómico das glândulas irradiadas, da dose total e da técnica utilizada. Habitualmente assiste-se a uma fase aguda de xerostomia causada pela RT que surge na primeira semana. Não obstante, pode haver um efeito mais tardio e permanente do compromisso da função, em que após alguma recuperação da secreção salivar, esta pode regredir mais tardiamente e de modo irreversível (Feio & Sapeta, 2005; S. B. Jensen *et al.*, 2003).

As alterações iniciais caracterizam-se por infiltrados inflamatórios, degenerescência e necrose celular, especialmente das células serosas. As alterações tardias caracterizam-se por infiltração linfocitária, dilatação dos ductos, atrofia e fibrose. As glândulas serosas são mais radiosensíveis do que as mucinosas, o que resulta numa saliva mais espessa e aderente nos doentes submetidos a radioterapia nesta região (Feio & Sapeta, 2005; S. B. Jensen *et al.*, 2003).

Várias neoplasias malignas são tratadas com quimioterapia (QT) ou através de combinações de radiação e QT. Em estudos realizados em pacientes com neoplasias em estados mais avançados foi demonstrado que a xerostomia é o quarto sintoma mais referido por parte dos pacientes (78% dos pacientes). O grau de xerostomia está relacionado com o número total de fármacos antineoplásicos utilizados - estes podem tornar a saliva mais espessa e assim causar a sensação de boca seca - bem como com a dose da radiação (Pow, McMillan, Leung, Wong, & Kwong, 2003). Segundo Favaro *et al.*, 2006, a xerostomia é apontada como o terceiro sintoma mais perturbador, sendo a sua severidade relacionada com desconforto oral, disgeusia, disfagia e disfonia.

Com os progressos na técnica de RT foram observados êxitos importantes na prevenção da xerostomia. As medidas preventivas a tomar envolvem a proteção das glândulas da zona

sujeita à radiação, através da utilização de placas protetoras, aplicação da radiação com intensidade modulada que consiste em irradiar a lesão de forma seletiva com intensidade regulada por meios informatizados, sem atingir as glândulas Major, melhor conformação dos campos irradiados, uso de doses híper-fracionadas e a estimulação concomitante com a pilocarpina (Atkinson & Wu, 1994; Coimbra, 2009; Feio & Sapeta, 2005; van Nieuw Amerongen & Veerman, 2003).

Em estudos de fase III foi comprovada a possibilidade da utilização da amifostina como prevenção da xerostomia em doentes com carcinomas na cabeça e pescoço tratados com radioterapia. Relativamente à citoproteção, a amifostina é o único fármaco aprovado pela FDA para proteger as GS.

Entretanto, outros estudos sobre o tratamento da xerostomia em pacientes submetidos à radiação demonstram a eficácia da pilocarpina. Ainda têm sido relatadas várias experiências com outros estimulantes salivares tais como o betanecol, anetoltritiona, a acupuntura, extratos salinos lizados, entre outros. No entanto, ainda não comprovaram a sua eficácia. Em suma, deve utilizar-se a amifostina durante a radiação e a pilocarpina pós-radiação (Antonadou, Pepelassi, Synodinou, Puglisi, & Throuvalas, 2002; Coimbra, 2009; Dreizen, TE, JB, & LR, 2006; Feio & Sapeta, 2005; Schuchter, Hensley, Meropol, & Winer, 2002; van Nieuw Amerongen & Veerman, 2003).

A dose recomendada de amifostina é de 200 mg/m² 15 a 20 minutos antes do início do tratamento com RT. A amifostina reduz a xerostomia aguda e crónica resultante da RT no pescoço e cabeça, tendo demonstrado uma diminuição de xerostomia aguda de 78% para 57%, bem como redução da xerostomia crónica de 34% dos pacientes que receberam tratamento com amifostina versus 57% que não receberam tratamento. Além disso, foi demonstrado que a longo prazo, a utilização deste fármaco leva a uma maior produção de saliva em pacientes previamente submetidos ao tratamento com amifostina comparativamente com pacientes não submetidos a este tratamento prévio. É um fármaco bem tolerado e os seus efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e reações alérgicas comuns. De acordo com vários questionários realizados aos pacientes em relação às dificuldades inerentes à xerostomia como odinofagia, dificuldade em falar, distúrbios do sono, a necessidade frequente de ingestão de líquidos para proporcionar alívio da secura oral, os relatos são

positivos e indicam melhorias ao nível da saúde oral dos pacientes submetidos a RT (Schuchter *et al.*, 2002; Wasserman *et al.*, 2000).

3. TRATAMENTO

O tratamento deve orientar-se pelo conhecimento da etiologia e repercussões que a xerostomia tem na perda de qualidade de vida do doente.

A primeira meta é aumentar a secreção salivar pela via fisiológica, para melhorar a qualidade de vida do doente, se não por via artificial (Feio & Sapeta, 2005).

Normalmente, as medidas possíveis de tomar são de caráter puramente paliativo e assentam nos seguintes pilares fundamentais: controlar o uso de medicamentos xerogénicos; controlar a doença de base; promover a hidratação oral e o tratamento para o controlo sintomático. (Feio & Sapeta, 2005)

O tratamento sintomático divide-se em três áreas de atuação: aumentar a produção de saliva por estimulação mecânica, gustativa ou farmacológica; utilizar substitutos da saliva – quando não for possível a sua estimulação – e ações de promoção da saúde oral (Feio & Sapeta, 2005).

A estimulação mecânica da secreção de saliva é feita com recurso a pastilhas. A estimulação gustativa é feita, por exemplo, ao chupar pastilhas de vitamina C. A nível farmacológico, a pilocarpina e a cevimelina são medicamentos utilizados para estimular a secreção de saliva. Deve ser aconselhada uma dieta mole e líquida, bem como a evicção tabágica e de bebidas alcoólicas (Feio & Sapeta, 2005).

A manutenção da xerostomia de longa duração, consiste principalmente em evitar fatores que possam causar ou agravar a secura oral, a aplicação de substitutos de saliva e a prevenção de complicações orais associadas. Os tratamentos locais nem sempre são eficazes. Os principais cuidados para manutenção da xerostomia de longa duração encontram-se sumarizados na seguinte tabela (Fávaro *et al.*, 2006; Jonsson, Haga, & Gordon, 2000).

Tabela 5 - Sumário de cuidados orais em pacientes com xerostomia (Adaptado de Fávaro *et al.*, 2006)

Higiene Oral:
Controlo da placa bacteriana; instruções ao nível da higiene oral; dieta equilibrada.
Próteses dentárias bem adaptadas, preferencialmente fixas quer dento-suportadas, quer implanto-suportadas.
Correta higiene das próteses dentárias.
Antifúngicos:
Pastilhas de nistatina; gel miconazol.
Substitutos tópicos da saliva:
Pastilhas sem açúcar, humidificantes orais.
Terapias sistémicas:
Pilocarpina, cevimelina entre outras.

3.1. Agentes Tópicos

O tratamento da xerostomia tem muitas vezes por base medidas paliativas, por exemplo nos casos onde ocorrem danos irreversíveis nas GS, como é o caso da xerostomia induzida por RT. As medidas a utilizar visam em melhorar a sintomatologia, de modo a proporcionar uma mucosa oral hidratada e prolongar ao máximo este efeito na mesma (Mravak-Stipetić, 2012).

Como tal, a nível paliativo/sintomático devem ser utilizados substitutos salivares e lubrificantes, que existem na forma de spray, gel ou líquidos, cujo objetivo é evitar a desidratação a nível da mucosa oral devido às suas propriedades hidratantes, humidificantes e lubrificantes. No entanto a duração do seu efeito é curta e não possuem os vários fatores protetores da saliva (Fávaro *et al.*, 2006; Mravak-Stipetić, 2012).

As pastilhas, rebuçados e gomas sem açúcar são recomendadas uma vez que podem ajudar no aumento do fluxo salivar. Por conterem Xylitol, o qual diminui o crescimento de bactérias cariogénicas (*Streptococcus mutans* e *Lactobacillus spp*), o que leva também à redução da

incidência de cáries dentárias. A ingestão frequente de água ou bebidas frescas sem açúcar fornecem humidade prolongada à cavidade oral e assim ajudam na diminuição da xerostomia (Atkinson, Grisius, & Massey, 2005; Galvão, Proença, & Barroso, 2012; Rostron, Rogers, Longman, Kaney, & Field, 2002; Silva *et al.*, 2016).

Agentes lubrificantes na forma de gel, colutórios e pastas dentífricas são utilizados com resultados positivos e eficazes no alívio da xerostomia. Apresentam várias vantagens quer ao nível da lubrificação na mucosa oral, do paladar, da duração de efeito, da forma de aplicação e do custo, proporcionando conforto aos pacientes (Fávaro *et al.*, 2006; Warde *et al.*, 2000).

Os estimulantes salivares podem ser do tipo gustativo ou mastigatórios. São estímulos fisiológicos que provocam um aumento do fluxo salivar, e oferecem um alívio significativo em pacientes que possuem alguma função das GS. Podem ser pastilhas, frutas como a maçã, pera, ananás, entre outras. São de preferência as frutas mais acídicas que juntamente com a mastigação proporcionam um maior alívio, uma vez que estimulam os recetores orais e consequentemente levam à estimulação salivar (Atkinson *et al.*, 2005; Silva *et al.*, 2016).

No caso da estimulação mastigatória, são aconselhadas as pastilhas elásticas, normalmente sem efeitos colaterais e que promovem um aumento do fluxo salivar imediato e duradouro. São usualmente bem aceites pelos pacientes. Estão contraindicadas em pacientes que utilizam próteses dentárias, próteses mal adaptadas, quer fixas quer removíveis, indivíduos que apresentam disfunção temporomandibular e que manifestam intolerância aos constituintes das próprias pastilhas (Silva *et al.*, 2016; Turner, Jahangiri, & Ship, 2008; von Bültzingslöwen *et al.*, 2007).

Os substitutos salivares à base de carboximetilcelulose (CMC) e mucina devem ser utilizados antes das refeições e antes de dormir, podendo estender-se a sua utilização de acordo com a necessidade do paciente. O alívio é momentâneo, podendo ser utilizado várias vezes ao dia. É indicado para os casos de pacientes submetidos a radiação na cabeça e pescoço bem como em pacientes com SS (Hahnel, Behr, Handel, & Bürgers, 2009; Silva *et al.*, 2016).

Os pacientes com xerostomia tendem a ter uma maior susceptibilidade a desenvolver doença periodontal e como tal, a utilização de agentes antibacterianos, como a clorhexidina são úteis

para o tratamento das mesmas, bem como para inibir o desenvolvimento de placa bacteriana (Cassolato & Turnbull, 2003).

3.2. Tratamento Farmacológico

O tratamento para o alívio da xerostomia passa por estimular a secreção de saliva pelas GS (Alajbeg *et al.*, 2012).

A opção do tratamento é usualmente a utilização de sialagogos. Estes são substâncias com a capacidade de influenciar as GS a aumentar a produção de saliva. A pilocarpina e a cevimelina provocam um aumento da secreção salivar e são os sialagogos mais utilizados a nível sistémico (Alajbeg *et al.*, 2012; Braga *et al.*, 2009; Fávaro *et al.*, 2006; Mravak-Stipetić, 2012).

A nível tópico, as medidas paliativas estão na base do tratamento da xerostomia. Visam em melhorar esta sintomatologia, através da utilização, por exemplo, de substitutos salivares, com o objetivo de proporcionar uma melhor lubrificação e hidratação a nível da cavidade oral (Fávaro *et al.*, 2006).

3.2.1. Pilocarpina

A pilocarpina, obtida a partir das folhas da planta *pilocarpos jaborandi*, é um sialagogo sistémico, muito utilizado no alívio sintomático da xerostomia (Alajbeg *et al.*, 2012).

É um parassimpaticomimético, que funciona como agonista dos recetores muscarínicos, não seletivo, com atividade β adrenérgica. O efeito deste fármaco deve-se à sua ação direta a nível dos recetores muscarínicos (M1 e M3), levando à estimulação das glândulas exócrinas, como as GS, e consequentemente ocorre um aumento da secreção salivar. Deste modo, leva à redução da sensação de secura da cavidade oral (Arizpe *et al.*, 2012; Braga *et al.*, 2009).

O cloridrato de pilocarpina, existe em comprimidos (Salagen®) e tem como dosagem habitual 5 mg por dia, três vezes ao dia, 1 hora antes das refeições. Se não produzir o efeito esperado e for utilizado na xerostomia crônica provocada por fármacos deve ser aumentada a dose para o dobro dois após essa constatação, e uma semana após, nos casos de xerostomia secundária a RT (Braga *et al.*, 2009; Feio & Sapeta, 2005; Miranda-Rius, Brunet-Llobet, Lahor-Soler, & Farré, 2015).

Outra forma de administração é através de suspensão oral de pilocarpina a 4%, uma a duas gotas, três vezes ao dia (Feio & Sapeta, 2005).

A pilocarpina pode ser utilizada quer como terapia de prevenção, quer como terapia de manutenção por períodos mais longos. Pode ser utilizada como terapia de prevenção da função glandular, durante os tratamentos por RT. Estudos sugerem que a estimulação das GS, durante a RT, leva a uma redução de incidência de patologia a nível das glândulas. Assim, obtém-se um efeito benéfico contra a xerostomia. O efeito máximo na melhoria da xerostomia provocada por RT poderá ser alcançado após cerca de dois a três meses (Feio & Sapeta, 2005; Mravak-Stipetić, 2012; van Nieuw Amerongen & Veerman, 2003).

Os efeitos secundários mais frequentes desta substância incluem hipersudorese, náuseas, rinite, tonturas, distúrbios gastrointestinais, cefaleias, sibilos, distúrbios visuais, perturbações urinárias, cólicas intestinais e poliúria (Feio & Sapeta, 2005; Tonk, 2015).

Em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial, glaucoma, doenças cardíacas e em terapia com bloqueadores- β , a pilocarpina está contraindicada pois é um antagonista não seletivo dos receptores muscarínicos, e portanto, pode interferir com as funções cardíacas e respiratórias destes pacientes. Pela mesma razão, a pilocarpina, por estimular os recetores muscarínicos no SNC, poderá aumentar a agitação e confusão em doentes com Parkinson (Feio & Sapeta, 2005; Tonk, 2015).

3.2.2. Cevimelina

A cevimelina é um sialagogo muito utilizado no alívio sintomático da xerostomia (Braga *et al.*, 2009).

É um agente parassimpaticomimético, agonista muscarínico, tal como a pilocarpina (Tonk, 2015).

Liga-se aos recetores muscarínicos e possui uma elevada afinidade para os recetores M3 das GS, o que lhe confere assim uma ação mais específica nas GS e uma redução de efeitos adversos uma vez que possui uma afinidade mínima para o receptor M2, receptor cardíaco, e deste modo é melhor tolerado por pacientes com problemas cardiovasculares (Braga *et al.*, 2009; Miranda-Rius *et al.*, 2015).

A dose recomendada de cevimelina é de 30 mg, três vezes ao dia. É rapidamente absorvido a nível do aparelho gastrointestinal, com um pico máximo de concentração plasmática aproximadamente 90 minutos após ingestão (Tonk, 2015).

Vários estudos evidenciam que a cevimelina é eficaz no tratamento da xerostomia induzida por RT com um aumento da dose para 45 mg, três vezes ao dia e demonstrou um aumento do fluxo salivar não estimulado, sendo bem tolerada por estes pacientes no alívio da xerostomia (Tonk, 2015).

Está contraindicada em pacientes com asma não controlada, glaucoma e pacientes com irite (Tonk, 2015).

Os efeitos secundários mais comuns da cevimelina são a sudorese excessiva, náuseas, rinite, perturbações gastrointestinais, distúrbios visuais especialmente à noite (Tonk, 2015).

3.2.3. Anetoltritiona

A anetoltritiona é um outro medicamento sugerido em pacientes com xerostomia. É um agente parassimpaticomimético, o qual aumenta a secreção de acetilcolina e estimula o SNPS, tendo como resultado uma estimulação da secreção salivar por parte das células acinares serosas (Hamada *et al.*, 1999; Pinna *et al.*, 2015).

Este fármaco tem sido utilizado há muitos anos no tratamento da xerostomia crônica. O seu mecanismo de ação passa por aumentar o número de recetores colinérgicos muscarínicos das GS e desta forma aumentar a secreção salivar. No entanto, a sua eficácia tem sido muito discutida (González Jiménez *et al.*, 2009; Pinna *et al.*, 2015).

Alguns estudos demonstram melhorias no fluxo salivar em pacientes com xerostomia induzida por fármacos, enquanto outros ensaios clínicos em pacientes com xerostomia induzida por doenças, como pela SS, apresenta resultados controversos acerca da sua eficácia (Hamada *et al.*, 1999; Pinna *et al.*, 2015).

Segundo Pinna *et al.*, uma dose de 75 mg, três vezes ao dia, é eficaz no tratamento de doentes com sintomas ligeiros a moderados de xerostomia. No entanto são necessárias mais investigações para concluir sobre a segurança e eficácia neste contexto.

3.3.3. Ioimbina

A Ioimbina, proposta para o tratamento da xerostomia, é um antagonista seletivo dos recetores alfa-2 adrenérgicos, que induz a um aumento da atividade colinérgica. Foram realizados estudos em que se compara o efeito da ioimbina com a anetoltritona em pacientes tratados com psicotrópicos, tendo sido a primeira mais eficaz. A administração de uma dose de 6 mg de ioimbina, três vezes ao dia, leva a um aumento significativo do fluxo de saliva, quando comparado com uma dose de 25 mg de anetoltritona, 3 vezes ao dia (Pinna *et al.*, 2015).

4. O PAPEL DO FARMACÊUTICO

É da responsabilidade do farmacêutico explicar aos doentes com xerostomia a melhor forma de obter alívio desse sintoma, as medidas para prevenir as complicações desta condição, que compromete seriamente a sua qualidade de vida (Feio & Sapeta, 2005).

Todas as medidas a adotar devem dirigir-se em primeiro lugar ao conhecimento da etiologia, se a situação patológica é irreversível ou não. Por outro lado, avaliar o grau de xerostomia e as suas repercussões na perda de conforto e qualidade de vida do doente (Feio & Sapeta, 2005). A partir daí, o farmacêutico deverá objetivar a ação através de: medidas profiláticas, corrigir o corrigível e aconselhar medidas farmacológicas e não farmacológicas de alívio sintomático, centrando sempre nas prioridades e nas necessidades de cada caso (Feio & Sapeta, 2005).

Geralmente, as medidas possíveis de tomar são de carácter puramente paliativo e assentam nos seguintes pilares (Feio & Sapeta, 2005):

- 1) controlar o uso de medicamentos xerogénicos: sempre que possível eliminar os medicamentos com este efeito colateral ou encontrar alternativas, fazendo rotação com outros fármacos com efeitos terapêuticos idênticos mas sem esse efeito adverso;
- 2) controlar a doença base, o que nem sempre é simples, uma vez que muitas doenças que causam xerostomia não são curáveis. Assim, as terapêuticas poderão intervir sobretudo no controlo sintomático, não devendo este sintoma ser esquecido, uma vez que os fatores psicogénicos devem ser também considerados;
- 3) hidratação oral, parte imprescindível do tratamento, quer a nível local e tópico quer através da hidratação oral;
- 4) tratamento sintomático: tentar aumentar a produção salivar, coma utilização de substitutos de saliva (quando a função salivar for nula, não poderá ser estimulada); e estabilizar ou evitar as cáries dentárias.

Dada a subjetividade da xerostomia, o correto diagnóstico passa por questionar o utente utilizando perguntas-chave. O farmacêutico desempenha um papel fulcral nesta etapa. Para obter o diagnóstico, o farmacêutico pode colocar questões diretamente ao paciente, com o objetivo de averiguar se sente a boca seca (van der Putten, Brand, Schols, & de Baat, 2011).

Tabela 6 - Questionário para o diagnóstico de xerostomia (Adaptado de M. Chambers *et al.*, 2004; Feio & Sapeta, 2005; González Jiménez *et al.*, 2009; Napeñas *et al.*, 2009; Ship, 2002; van der Putten *et al.*, 2011)

1. Ingere muitos líquidos para ajudar a engolir os alimentos?

2. Sente a boca seca durante as refeições?

3. Acorda a meio da noite com a necessidade de beber água?

4. Sente a boca seca?

5. Sente dificuldade em comer comidas mais secas?

6. Sente a necessidade de ingerir doces ou rebuçados para alívio da boca seca?

7. Tem dificuldade em engolir determinadas comidas?

8. Sente a sua pele, especialmente no rosto, mais seca?

9. Sente os lábios secos?

10. Consegue comer uma bolacha sem beber água?

11. A língua cola-se ao céu da boca?

12. Sensação de secura ao acordar e à noite?

13. Qual a quantidade e frequência de água ingerida diariamente?

14. Tem necessidade de molhar a boca, especialmente durante a noite?

Os pacientes que sofrem de xerostomia têm como queixas habituais o desconforto oral, dificuldade ao falar, disgeusia, disfagia, dificuldade na mastigação de alimentos secos, sensação de saliva espessa e necessidade constante de ingestão de água durante as refeições. O exame físico é fundamental podendo revelar secura da mucosa da cavidade oral, fissuras na língua e nos lábios, candidíase oral, halitose e cáries dentárias. Estes pacientes podem ainda apresentar perda do paladar e sensibilidade aos alimentos ácidos ou picantes (Chambers et al., 2007; Olver, 2006; Silvestre Donat et al., 2004).

O diagnóstico clínico de xerostomia é feito segundo a observação de sinais clínicos como a palpação das GS, identificação de desidratação da mucosa oral, alterações ao nível da textura da saliva, como saliva branca, espumosa e ou pegajosa, lábios fissurados, existência de saliva debaixo da língua, candidíase oral, ardor, identificação de cáries (Coimbra, 2009; Feio & Sapeta, 2005; González Jiménez *et al.*, 2009; Olver, 2006; Silvestre Donat *et al.*, 2004).

O paciente com xerostomia que tem HGS está em risco de várias complicações orais, a persistência de uma baixa taxa de secreção salivar ao longo do tempo promove alterações ao nível do ambiente oral e afeta os tecidos duros e moles da boca, assim é indispensável instituir medidas preventivas adequadas. A xerostomia pode ainda surgir como consequência de doenças sistémicas pelo que o seu reconhecimento pode ser uma importante ajuda no tratamento. (Hanning *et al.*, 2013; Hopcraft & Tan, 2010; Mese & Matsuo, 2007; Silvestre Donat *et al.*, 2004; Simoes *et al.*, 2009).

Para que o farmacêutico possa recomendar um tratamento é importante realizar a recolha de vários dados: identificação do paciente, que sintomas apresenta e se sofre de stress, diabetes, depressão, ansiedade, alzheimer, se foi submetido a RT ou QT. É necessário ainda questionar o paciente se possui algum tipo de alergia, no caso de ser mulher se está grávida ou a amamentar, se o paciente já tomou algum medicamento para tratar esta patologia, em caso afirmativo, durante quanto tempo e se houve melhoria dos sintomas (Encabo *et al.*, 2003).

Assim que o farmacêutico conhece o caso do paciente, poderá aplicar a decisão sobre o plano terapêutico, sendo importante realçar que o tratamento não se refere apenas a um tratamento farmacológico, passando também por várias medidas higieno-dietéticas destinadas a melhorar os sintomas que o paciente apresenta. Nos casos em que a xerostomia é causada por um

fármaco de uso crônico, o paciente deverá ser encaminhado para o médico para avaliar o problema e determinar a possibilidade de suspensão, substituição ou diminuição da dose do fármaco que causa a xerostomia e instaurar o tratamento adequado. Quando o fármaco é apenas utilizado de forma ocasional e durante um curto período de tempo, o farmacêutico deverá recomendar medidas higieno-dietéticas para melhorar a qualidade de vida e prevenir possíveis complicações (Encabo *et al.*, 2003).

O tratamento não farmacológico, compreende uma série de medidas higieno-dietéticas, como (Encabo *et al.*, 2003):

1. manter uma correta higiene oral, incluindo visitas regulares ao dentista;
2. limitar a utilização de alimentos com açúcares refinados, especialmente entre refeições;
3. evitar substâncias irritantes, alimentos secos ou ásperos, picantes ou ácidos, salgados ou alimentos muito quentes;
4. evitar o álcool e tabaco. O consumo excessivo do álcool leva a uma diminuição de ingestão calórica e à desidratação, desnutrição com o risco que isso implica, pode piorar a xerostomia;
5. estimular a salivação através da mastigação de alimentos duros como cenouras, doces sem açúcar, limão, pastilhas com xilitol. Também se pode estimular a salivação mantendo sementes de fruta na boca, como de cereja, ou com caroços de azeitonas na boca;
6. manter uma correta ingestão de água, aumentando a frequência da quantidade de líquidos a ingerir bem como sugerir alternativas adequadas, principalmente no caso de idosos, como gelatinas de diferentes sabores;
7. humidificar frequentemente os lábios e a boca. No caso de doentes idosos com dificuldade sugerir medidas como administração de água com doseador de modo a manter o ambiente oral húmido bem como aplicação de porções finas de lubrificantes, como a vaselina, nos lábios várias vezes ao dia;
8. Saborear as refeições. A longo prazo, a alteração do sabor e a dificuldade em mastigar os alimentos que estes pacientes apresentam levam a um desinteresse de saborear a comida, favorecendo uma má nutrição, pelo que uma recomendação por exemplo de ervas aromáticas, extratos de frutas pode ser uma boa solução.

Relativamente ao tratamento farmacológico, o objetivo do tratamento consiste em aumentar o fluxo salivar, quando não o é possível, humidificar a mucosa oral por outros meios. O sucesso do tratamento depende do grau de resposta da GS aos vários estímulos (Encabo et al., 2003). Pode ser feito com os estimulantes salivares. Os estimulantes salivares, como o xilitol e sorbitol, os quais estimulam a produção de saliva através de uma ação tópica, quer a nível gustativo ou por ação mastigatória através por exemplo através de pastilhas elásticas sem açúcar. O ácido ascórbico (vitamina C) e o ácido málico, presente em frutos como maçã e pera são igualmente eficientes. A pilocarpina e cevimelina, ambos agonistas colinérgicos, estimulam o sistema parassimpático para a produção de saliva. Deve-se ter atenção à prescrição destes fármacos no caso de pacientes com doença cardiovascular, doença respiratória crónica e renal. São ainda contraindicados em pacientes com patologia respiratória não controlada, glaucoma e patologia hepática (Encabo et al., 2003; Han, Suarez-Durall, & Mulligan, 2015; Visvanathan & Nix, 2010).

Quando ainda existe secreção salivar, é recomendada a utilização de sialagogos, no entanto por serem medicamentos sujeitos a receita médica, o farmacêutico não pode recomendá-los. Neste caso deve direccionar o paciente ao médico. No entanto, pode aconselhar medidas higieno-dietéticas bem como a utilização de salivas artificiais e humidificantes orais (Encabo et al., 2003).

Quando os estimulantes salivares já não são eficazes, o tratamento com substitutos salivares pode ser útil. Os substitutos salivares são maioritariamente constituídos por mucinas, carboximetilcelulose, hidroxietilxelulose e goma xantana. Estes mimetizam propriedades da saliva importantes como a lubrificação, viscosidade, molhabilidade e ação antimicrobiana e proporcionam alívio da xerostomia, embora apenas temporariamente. Estes têm como objetivo humidificar a boca e pode ser a única solução para pacientes cujas GS sofreram alterações degenerativas não respondendo a nenhum outro estímulo. Os substitutos salivares à base carboximetilcelulose necessitam de uma aplicação de 150 ml/dia enquanto os que têm mucina na sua constituição necessitam de uma aplicação de 40 ml/dia. Em Portugal os substitutos salivares existem na forma de géis, sprays, colutórios e pastas dentífricas. A sua função é revestir a mucosa oral e consequentemente a sua proteção. Para utilização noturna, os substitutos salivares em forma de gel são os mais indicados pelo fato de proporcionarem

uma sensação de conforto mais prolongada (Encabo et al., 2003; Han et al., 2015; Sasportas et al., 2013).

Todos os pacientes com xerostomia possuem um elevado risco de desenvolverem cáries dentárias com uma rápida evolução, pelo que se recomenda a utilização de pastas dentífricas fluoradas e colutórios anti-placa bacteriana com flúor e clorhexidina, os quais também reduzem a incidência e severidade de outras complicações inerentes à xerostomia tais como a mucosite e a candidíase (Encabo et al., 2003).

5. CONCLUSÃO

A saliva é um importante indicador da saúde e possui um papel fundamental no equilíbrio e conservação da cavidade oral. Quando ocorrem alterações quer na sua composição ou ao nível da secreção da mesma, poderão surgir várias complicações ao nível da mucosa oral e patologias graves, o que compromete a saúde oral e qualidade de vida dos doentes.

Para a escolha correta do tratamento é necessário perceber a etiologia da mesma. Nas causas mais importantes destacam-se a SS, os efeitos secundários induzidos pela RT no tratamento de neoplasias na cabeça e pescoço e a utilização de fármacos xerostomizantes, sendo fundamental neste caso e sempre que possível a alteração ou redução dos mesmos. É ainda necessário ter em conta vários fatores psicológicos, cada vez mais frequentes atualmente, que contribuem para o aparecimento da xerostomia, como o stress, a depressão e a ansiedade.

Para estabelecer um plano terapêutico é necessário identificar se o processo que provoca a xerostomia é de caráter reversível ou irreversível. É fundamental perceber se a atividade glandular ainda pode ser estimulada de forma mecânica, química ou gustativa.

As substâncias que promovem a secreção de saliva são designadas por sialagogos, que podem ser divididos quanto ao seu nível de ação em sistémicos e agentes tópicos (estimulantes salivares). Existem ainda os substitutos salivares, que podem ser utilizados diariamente, que permitem a humedificação da mucosa oral.

A higiene oral é fundamental quando se padece de xerostomia, sendo necessário reforçar medidas corretas de higiene oral como a utilização de escovas de dentes com filamentos suaves, pastas de dentes e colutórios específicos e géis humedificantes orais para ajudar a manter a hidratação da mucosa oral.

O farmacêutico pode contribuir de forma ativa e permanente para a educação e bem-estar da população. É um profissional de saúde que desempenha uma função privilegiada pelo contato próximo com o doente e pode contribuir de forma significativa para o diagnóstico, a prevenção e a terapêutica da xerostomia, bem como alertar, especialmente no caso de doentes

polimedicados, para o recurso ao seu médico assistente para um possível reajuste de dose e posologia e consultas periódicas ao seu médico dentista.

BIBLIOGRAFIA

- Alajbeg, I., Falcão, D. P., Tran, S. D., Martin-Granizo, R., Lafaurie, G. I., Matranga, D., *et al* (2012). Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: A long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(6), 773–781.
- Amann, G. P. (2005). Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral. Direção Geral Da Saúde, 1–49.
- Anil, S., Vellappally, S., Hashem, M., Preethanath, R. S., Patil, S., & Samaranayake, L. P. (2016). Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(1), 5–12.
- Antonadou, D., Pepelassi, M., Synodinou, M., Puglisi, M., & Throuvalas, N. (2002). Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 52(3), 739–747.
- Arase, Y., Ikeda, K., Tsubota, A., Suzuki, Y., Saitoh, S., Kobayashi, M., *et al* (2003). Serum levels of gamma-globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*, 25(1), 14–21.
- Araujo, M.; Grégio, A.; Azevedo, L.; Machado, M.; Mattioli, T.; Castro, L. (2005). Reações adversas medicamentosas de interesse odontológico. *Patologia*, 28–33.
- Arcos-guerra, C., Sueli, M., & Chimenos-ku, E. (2014). Síndrome de boca ardiente: claves diagnósticas y terapéuticas S1 Burning mouth syndrome : Diagnostic and therapeutic keys, 142(8), 370–374.
- Arizpe, G. C., Salinas, B. G., Enríquez, M. G., & Sandoval, G. M. (2012). Hiposalivación y xerostomía; diagnóstico, modalidades de tratamiento en la actualidad: Aplicación de neuroelectroestimulación. *Revista Mexicana de Periodontología*, 3(1), 38–46.
- Atkinson, J. C., Grisius, M., & Massey, W. (2005). Salivary hypofunction and xerostomia: Diagnosis and treatment. *Dental Clinics of North America*, 49(2), 309–326.
- Atkinson, J. C., & Wu, A. J. (1994). Salivary Gland Dysfunction: Causes, Symptoms, Treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 125(4), 409–416.
- August, P. D. (2008). Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*, 0, 461–533.

- Azuma, N., Katada, Y., Kitano, S., Sekiguchi, M., Kitano, M., Nishioka, A., *et al* (2014). Correlation between salivary epidermal growth factor levels and refractory intraoral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 24(4), 626–32.
- Bascones, A., Tenovuo, J., Ship, J., Turner, M., Mac-Veigh, I., López-Ibor, J. M., *et al* (2007). Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre “Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente.” *Avances En Odontoestomatología*, 23(3), 119–126.
- Bolstad, A. I., & Skarstein, K. (2016). Epidemiology of Sjögren's Syndrome from an Oral Perspective. *Current Oral Health Reports*, 328–336.
- Bowman, S. J. (2002). Collaborative research into outcome measures in Sjogren's syndrome. Update on disease assessment. *Scand J Rheumatol Suppl*, 116(5), 23–27.
- Braga, M. A., Tarzia, O., Bergamaschi, C. C., Santos, F. A., Andrade, E. D., & Groppo, F. C. (2009). Comparison of the effects of pilocarpine and cevimeline on salivary flow. *International Journal of Dental Hygiene*, 7(2), 126–130.
- Brennan, M. T., Shariff, G., Lockhart, P. B., & Fox, P. C. (2002). Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dental Clinics of North America*, 46(4), 847–856.
- Cabrera, M., Mesas, A., Rossato, L., & Selma, A. (2007). Fluxo salivar e uso de drogas psicoativas em idosos. *Rev Assoc Med Bras*, 53(2), 178-181.
- Cassolato, S. F., & Turnbull, R. S. (2003). Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*, 20(2), 64–77.
- Castells, X., Rodoreda, I., Pedrós, C., Cereza, G., & Laporte, J. (2003). Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *Bmj*, 326(7386), 432–432.
- Chambers, M., Rosenthal, D., Weber, R., Arzani, D., Petrelli, L., Paludetti, G., *et at* (2014). Radiation-induced xerostomia. *Head and Neck*, 36(10), 1391.
- Chambers, M. S., Posner, M., Jones, C. U., Biel, M. A., Hodge, K. M., Vitti, R., *et al* (2007). Cevimeline for the Treatment of Postirradiation Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(4), 1102–1109.
- Coimbra, F. (2009). Xerostomia. Etiologia e tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial*, 50(3), 159–164.
- Critchlow, D. (2016). Part 1: Diagnosis of oral diseases in the housebound patient. *British Journal of Community Nursing*, 21(12), 623–630.

- Crogan, N. L. (2011). Managing Xerostomia in Nursing Homes: Pilot Testing of the Sorbet Increases Salivation Intervention. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(3), 212–216.
- Vitali C. (2003). Classification criteria for Sjörger's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 791–792.
- Diário da República, Despacho nº 8591-B/2016 - 2ª Série, Diário da República nº 125 de 1 de Julho de 2016.
- Dreizen, S., TE, D., JB, D., & LR, B. (2006). Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgrad Med*, 61(2), 85–92.
- Encabo, B., Fernández, J., Gaminde, M., Gurrutxaga, A., Rodríguez, E., & Sakona, L. (2003). *Xerostomia*, 16.
- Fávaro, R. A. A., Ferreira, T. N. R., & Martins, W. D. (2006). Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Clínica e pesquisa em odontologia*, 2(4), 303–317.
- Feio, M., & Sapeta, P. (2005). Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Medica Portuguesa*, 18(6), 459–466.
- Frost, P. M., Shirlaw, P. J., Challacombe, S. J., Fernandes-Naglik, L., Walter, J. D., & Ide, M. (2006). Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Diseases*, 12(1), 57–62.
- Galvão, J., Proença, L., & Barroso, H. (2012). Prevalência da cárie dentária e presença de bactérias cariogénicas no dorso lingual - Estudo seccional cruzado. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial*, 53(1), 11–16.
- González Jiménez, E., Aguilar Cordero, M. J., Guisado Barrilao, R., Tristán Fernández, J. M., García López, P. A., & Álvarez Ferre, J. (2009). Xerostomía: Diagnóstico y Manejo Clínico. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(6), 300–304.
- Hahnel, S., Behr, M., Handel, G., & Bürgers, R. (2009). Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia-a review. *Supportive Care in Cancer*, 17(11), 1331–1343. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0671-x>
- Hamada, T., Nakane, T., Kimura, T., Arisawa, K., Yoneda, K., Yamamoto, T., & Osaki, T. (1999). Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *The American Journal of the Medical Sciences*, 318(3), 146–51.
- Han, P., Suarez-Durall, P., & Mulligan, R. (2015). Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *Journal of Prosthodontic Research*, 59(1), 6–19.
- Hanning, S. M., Yu, T., Jones, D. S., Andrews, G. P., Kieser, J. A., & Medlicott, N. J. (2013). Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with

- xerostomia - Viscoelastic properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 456(2), 560–568.
- Hassona, Y., & Scully, C. (2016). Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontology* 2000, 70(1), 111–127.
- Henderson, L., Muir, M., Mills, P. R., Spence, E., Fox, R., Mccruden, E. A. B., & Bagg, J. (2001). Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Disease*, July(7), 271–275.
- Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238–244.
- Jensen, D. H., Oliveri, R. S., Trojahn Kølle, S.-F., Fischer-Nielsen, A., Specht, L., Bardow, A., & Buchwald, C. (2014). Mesenchymal stem cell therapy for salivary gland dysfunction and xerostomia: a systematic review of preclinical studies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(3), 335–342.
- Jensen, S. B., Pedersen, A. M., Reibel, J., & Nauntofte, B. (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(4), 207–225.
- Johanson, C. N., Österberg, T., Lernfelt, B., Ekström, J., & Birkhed, D. (2013). Salivary secretion and drug treatment in four 70 year old Swedish cohorts during a period of 30 years. *Gerodontology*, 202–210.
- Jonsson, R., Haga, H. J., & Gordon, T. P. (2000). Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjogren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 29(6), 341–348.
- Keene, J. J., Galasko, G. T., & Land, M. F. (2003). Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *Journal of the American Dental Association* (1939), 134(1), 71–9.
- Lima, C. M., Santos, S., Dourado, A., Carvalho, N. B., Bittencourt, V., Lessa, M. M., *et al* (2016). Association of sicca syndrome with proviral load and proinflammatory cytokines in HTLV-1 infection. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–6.
- Llena-Puy, C. (2006). The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 11, 449–455.
- Martins, M. (2005). A Promoção da saúde: percursos e paradigma. *Revista de Saúde Amato Lusitano*, nº 22, 42–46.

- Matear, D. W. (2005). Effectiveness of saliva substitute products in the treatment of dry mouth in the elderly: a pilot study. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 125(1), 35–41.
- Mattila, M. J., & Paakkari, I. (1999). Variations among non-sedating antihistamines: Are there real differences? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55(2), 85–93.
- Merle, L., Laroche, M. L., Dantoine, T., & Charmes, J. P. (2005). Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs and Aging*, 22(5), 375–392.
- Mese, H., & Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34(10), 711–723.
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *International Journal of Medical Sciences*, 12(10), 811–824.
- Mouly, S. J., Orler, J.-B., Tillet, Y., Coudert, A.-C., Oberli, F., Preshaw, P., & Bergmann, J.-F. (2007). Efficacy of a New Oral Lubricant Solution in the Management of Psychotropic Drug-Induced Xerostomia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 437–443.
- Mravak-Stipetić, M. (2012). Xerostomia. Diagnosis and treatment. *Medical Sciences*, (38), 69–91.
- Napeñas, J. J., Brennan, M. T., & Fox, P. C. (2009). Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 97(2), 76–83.
- Närhi, T. O., Meurman, J. H., & Ainamo, A. (1999). Xerostomia and hyposalivation: Causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs and Aging*, 15(2), 103–116.
- Navazesh, M., & Kumar, S. K. S. (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Journal of the American Dental Association*, 139.
- Oh, D. J., Lee, J. Y., Kim, Y. K., & Kho, H. S. (2008). Effects of carboxymethylcellulose (CMC) - based artificial saliva in patients with xerostomia. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(11), 1027–1031.
- Olver, I. N. (2006). Xerostomia: A common adverse effect of drugs and radiation. *Australian Prescriber*, 29(4), 97–98.
- Organização Mundial de Saúde (2012); Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
- Organização Mundial de Saúde (2016); Disponível em: <http://cemi.com.pt/2016/03/04/conceito-de-saude-segundo-oms-who/>

- Paranhos, H. de F. O., Salles, A. E. S., Macedo, L. D. de, Silva-Lovato, C. H. da, Pagnano, V. O., & Watanabe, E. (2013). Complete denture biofilm after brushing with specific denture paste, neutral soap and artificial saliva. *Brazilian Dental Journal*, 24(1), 47–52.
- Pedersen, a M., Bardow, a, Jensen, S. B., & Nauntofte, B. (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Diseases*, 8(3), 117–129.
- Pinna, R., Campus, G., Cumbo, E., Mura, I., & Milia, E. (2015). Xerostomia induced by radiotherapy: An overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 171–188.
- Plemons, J. M., Al-Hashimi, I., & Marek, C. L. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *The Journal of the American Dental Association*, 145(8), 867–873.
- Pons Vicente, O., Almendros Marqués, N., Berini Aytés, L., & Gay Escoda, C. (2008). Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 13(9), E582-8.
- Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 97(1), 28–46.
- Pow, E. H. N., McMillan, A. S., Leung, W. K., Wong, M. C. M., & Kwong, D. L. W. (2003). Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, 7(4), 230–234.
- Rode, M., Šmid, L., Budihna, M., Šoba, E., Rode, M., & Gašperšič, D. (1999). The effect of pilocarpine and biperiden on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 45(2), 373–378.
- Rodrigues, M. A. P., Facchini, L. A., & de Lima, M. S. (2006). Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidade do Sul do Brasil. *Revista de Saude Publica*, 40(1), 107–114.
- Rostron, J., Rogers, S., Longman, L., Kaney, S., & Field, E. A. (2002). Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology*, 19(1), 53–59.
- Rovirosa, A., Foro, P., Serdio, J. L. De, Galiana, R., Santos, J. a., Vega, M. De, *et al* (2005). Recomendaciones clínicas del Grupo Español de Tratamiento Conservador del Cáncer de Cabeza y Cuello para la prevención y la terapéutica de la xerostomía radioinducida. *Oncología (Barcelona)*, 28(6), 13–20.

- Rydholm, M., & Strang, P. (2002). Physical and psychosocial impact of xerostomia in palliative cancer care: a qualitative interview study. *International Journal of Palliative Nursing*, 8(7), 318–323.
- Sasportas, L. S., Hosford, D. N., Sodini, M. A., Waters, D. J., Zambricki, E. A., Barral, J. K., *et al* (2013). Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(1), e37–e51.
- Schuchter, L. M., Hensley, M. L., Meropol, N. J., & Winer, E. P. (2002). 2002 Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 20(12), 2895–2903.
- Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165–76.
- Scully, S. P. C. (1994). HIV : the surgeon’s perspective part 3 . Diagnosis and management of malignant neoplasms. 32, 241-247.
- Shetty, S., Bhowmick, S., Castelino, R., & Babu, S. (2012). Drug induced xerostomia in elderly individuals: An institutional study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3(2), 173.
- Shiboski, C. H., Hodgson, T. A., Ship, J. A., & Schiødt, M. (2007). Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103, S66.e1-S666.e19.
- Ship, J. a. (2002). Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Diseases*, 8(2), 77–89.
- Silva, I. J. de O., Almeida, A. R. P., Falcão, N. C., Freitas Junior, A. C., Bento, P. M., & Queiroz, J. R. C. (2016). Hipossalivação: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento. *Revista Bahiana de Odontologia*, 7(2).
- Silvestre Donat, F. J., Miralles Jordá, L., & Martínez Mihi, V. (2004). Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* (Ed. Impresa), 9(4), 273–279.
- Simoies, A., Platero, M. D., Campos, L., Aranha, A. C., Eduardo, C. de P., & Nicolau, J. (2009). Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjogren’s syndrome: a case report. *Special Care in Dentistry : Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 29(3), 134–137.
- Singh, M. L., & Papas, A. (2014). Oral implications of polypharmacy in the elderly. *Dental*

- Clinics of North America, 58(4), 783–796.
- Singh, Y., Saini, M., Siwach, A., & Mittal, R. (2012). Management of a post-radiotherapy xerostomic patient - A case report. *Gerodontology*, 29(2), 1–4.
- Smidt, D., Torpet, L. A., Nauntofte, B., Heegaard, K. M., & Pedersen, A. M. L. (2011). Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 39(3), 276–288.
- Smith, R. G., & Burtner, A. P. (1994). Oral side effects of the most frequently prescribed drugs. *Special Care in Dentistry*, 14(3), 96–102.
- Spivakovsky, S., & Spivakovsky, Y. (2016). Parasympathomimetic drugs for dry mouth due to radiotherapy. *Evidence-Based Dentistry*, 17(3), 79–79.
- Sreebny, L. M., & Schwartz, S. S. (1997). A reference guide to drugs and dry mouth, 2nd edition. *Gerodontology*, 14(1), 33–47.
- Tonk, R. S. (2015). *Xerostomia : Etiology, Diagnosis, and Management*.
- Tschope, P., Wolf, O., Eichhorn, M., Martus, P., & Kielbassa, A. M. (2011). Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin in situ. *BMC Oral Health*, 11(1), 13.
- Tsifetaki, P. N. (1999). Sicca syndrome in patients with sarcoidosis, 177–180.
- Turner, M., Jahangiri, L., & Ship, J. A. (2008). Hyposalivation, xerostomia and the complete denture. *The Journal of the American Dental Association*, 139(2), 146–150.
- Turner, L., Mupparapu, M., Akintoye, S. (2014). Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide to dental practitioner. *Quintessence International*, 44(3), 267-279.
- van der Putten, G. J., Brand, H. S., Schols, J. M. G. A., & de Baat, C. (2011). The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clinical Oral Investigations*, 15(2), 185–192.
- van Nieuw Amerongen, A., & Veerman, E. C. I. (2003). Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11, 226–231.
- Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D. J., Lynge Pedersen, A. M., *et al* (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-

- induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365–382.
- Vissink, A., Burlage, F. R., Spijkervet, F. K. L., Jansma, J., & Coppes, R. P. (2013). Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Biol Med*, 14(3), 213-225.
- Visvanathan, V., & Nix, P. (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: A review. *International Journal of Clinical Practice*, 64(3), 404–407.
- von Bültzingslöwen, I., Sollecito, T. P., Fox, P. C., Daniels, T., Jonsson, R., Lockhart, P. B., *et al* (2007). Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103 Suppl, S57.e1-e15.
- Warde, P., Kroll, B., O’Sullivan, B., Aslanidis, J., Tew-George, E., Waldron, J., *et al* (2000). A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 8(3), 203–8.
- Wasserman, T., Mackowiak, J. I., Brizel, D. M., Oster, W., Zhang, J., Peeples, P. J., & Sauer, R. (2000). Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 48(4), 1035–1039.
- Zhang, G. H., & Castro, R. (2015). Role of Oral Mucosal Fluid and Electrolyte Absorption and Secretion in Dry Mouth. *The Chinese Journal of Dental Research : The Official Journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*, 18(3), 135–54.