



**Unidade Curricular:**

Monografia de investigação ou relatório de atividade clínica

# **Saliva Natural vs Saliva Artificial: Composição Bioquímica**

**Serena Cabral**

Orientação: Prof. Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues

**Maio, 2012**



**Unidade Curricular:**

Monografia de investigação ou relatório de atividade clínica

# **Saliva Natural vs Saliva Artificial: Composição Bioquímica**

**Serena Cabral**

Orientação: Prof. Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues

**Maio, 2012**

# **Saliva Natural vs Saliva Artificial: Composição Bioquímica**

Por:

Serena Cabral

(5º ano Mestrado Integrado em Medicina Dentária)

Unidade Curricular:

Monografia de investigação ou relatório de atividade clínica

Orientação:

Prof. Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues

Maio, 2012

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues, pela orientação, paciência, disponibilidade e constante ajuda, desde o mento da definição do tema, até à fase final de conclusão da monografia.

Aos meus pais, irmãos, amigos e familiares, pelo apoio incondicional, e pelo tempo não passado com eles para dedicação a este trabalho.

A todos aqueles que, mesmo sem intervenção direta no presente trabalho, sempre incentivaram e apoiaram ao longo deste período.

A todos os que lerem o trabalho.

Muito Obrigada!

## **Resumo**

A saliva é um fluido biológico complexo, que funciona como o principal meio de proteção dos tecidos orais contra agentes agressores físico-químicos. Os diversos componentes salivares são responsáveis pela efetividade das inúmeras funções da saliva. Alterações no fluxo salivar afetam quer a composição quer a função da saliva. Pacientes com inadequada função salivar têm maior suscetibilidade para desenvolver infecções orais entre outras complicações associadas à fala, mastigação e deglutição, que levam a uma diminuição significativa da qualidade de vida do indivíduo. A hipossalivação (xerostomia) é derivada de complicações nas glândulas salivares, que afeta sobretudo a população mais idosa. A utilização de salivas artificiais trata-se de um método paliativo de tratamento da xerostomia. A sua eficácia é comprovada em casos de hipossalivação severa. As salivas artificiais comercializadas na atualidade procuram aliviar os sintomas da xerostomia e proteger a integridade da cavidade oral. Como tal são introduzidos nestes substitutos salivares, componentes, como certas enzimas antimicrobianas, semelhantes aos presentes na saliva natural, com vista a conferir-lhes algumas propriedades próximas da mesma. Apesar da grande evolução que se tem verificado no desenvolvimento de salivas artificiais, ainda existem muitas características a aperfeiçoar e o caminho a percorrer, para atingir a perfeição da saliva humana, ainda é bastante longo e árduo.

***Palavras-chave:*** saliva, eletrólitos e proteínas salivares, capacidade tampão, enzimas salivares, xerostomia, tratamento da hipossalivação, saliva artificial.

## **Abstract**

Saliva is a complex biological fluid that provides a milieu of protection for the oral tissues against physical and chemical aggressors. The several salivary components are responsible for the different functions of the saliva. Changes in the salivary flow, may affect both composition and function of the saliva. Patients with inadequate salivary function have larger susceptibility for oral infections and others complications associated with speaking, chewing and swallowing, which leads to a significant reduction in their quality of life. Hyposalivation (xerostomia) is caused by complications in the salivary glands and affects mainly adults. The use of artificial saliva it's a palliative treatment for xerostomia. Its efficacy is proven in cases of severe hyposalivation. Commercialized artificial saliva seek for the relief of the symptoms of xerostomia and protection of the integrity of the oral cavity. As such, there are included in salivary substitutes, compounds such as several antimicrobial enzymes, similar to those found in the natural saliva, in order to give them some properties close to natural saliva. Beside the big evolution observed in the development of artificial saliva, it's still exist many characteristics of these products that have to be improved, and the way to go, in order to reach the perfection of human saliva, is still very long and arduous.

**Key Words:** natural saliva, salivary electrolytes and proteins, buffer capacity, salivary enzymes, xerostomia, management of the dry mouth, artificial saliva.

## **Materiais e métodos**

Para a elaboração da presente monografia, foi necessária a realização de uma pesquisa bibliográfica. Desta forma, foram utilizados motores de busca como a Pubmed/Medline e ScienceDirect. Esta pesquisa foi restrita a artigos com o texto integral disponível e com data de publicação não superior a 10anos. Contudo, devido à relevância para o tema, foram utilizados alguns artigos publicados em anos anteriores. Foram também consultados o livro Clinical Oral Physiology e a página *on-line* da INFARMED para recolher informações adicionais sobre as salivas artificiais comercializadas.

## Índice

<b>1. Introdução.....</b>	<b>6-7</b>
<b>2. Fluxo salivar normal vs hipossalivação.....</b>	<b>8-9</b>
<b>3. A bioquímica da saliva natural.....</b>	<b>10-16</b>
<b>3.1 Composição inorgânica .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Composição orgânica - proteínas salivares.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Funcionalidades e constituintes responsáveis.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3.1 Capacidade tampão.....</b>	<b>10-11</b>
<b>3.3.2 Lubrificação/ viscoelasticidade.....</b>	<b>11-12</b>
<b>3.3.3 Remineralização e inibição da desmineralização dentária.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3.4 Função anti-microbiana.....</b>	<b>12-15</b>
<b>3.3.4.1 Bactérias.....</b>	<b>12-14</b>
<b>3.3.4.2 Vírus.....</b>	<b>14-15</b>
<b>3.3.4.3 Fungos.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4 Paladar.....</b>	<b>15-16</b>
<b>3.5 Digestão e formação do bolo alimentar.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Saliva natural vs Saliva artificial.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Saliva artificial.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Composição das salivas artificiais .....</b>	<b>18-19</b>
<b>5.2 Tipos e formas de saliva artificial comercializados.....</b>	<b>19-22</b>
<b>6. Perspetivas futuras para o aperfeiçoamento da saliva artificial.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Conclusão.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Bibliografia.....</b>	<b>25-27</b>

## 1. Introdução

A saliva é uma secreção exócrina muco-serosa, aquosa, transparente e ligeiramente ácida. Trata-se de uma mistura complexa de fluídos das glândulas salivares (major e minor) e do fluído crevicular gengival, que também contém bactérias orais e restos de alimentos.<sup>[1]</sup> Também podemos encontrar na saliva secreções mucosas da cavidade nasal e da faringe, algumas células epiteliais escamosas, células sanguíneas e até mesmo vestígios de medicamentos e produtos químicos.<sup>[2]</sup> As propriedades bioquímicas e físico-químicas da saliva contribuem para as suas variadas funções, como por exemplo, a fala, a manutenção da saúde, em especial a oral, e o processamento dos alimentos.<sup>[3]</sup>

Este fluido transparente apresenta uma composição muito diluída, sendo formado por 99,5% de água, 0,3% de proteínas variadas e 0,2% de substâncias inorgânicas e outras.<sup>[1]</sup> A saliva natural é composta por vários eletrólitos, incluindo sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato e fosfatos. Também se encontram na saliva inúmeras proteínas, tais como, mucinas, imunoglobulinas, enzimas e ainda produtos nitrogenados, como ureia e amónia. Globalmente, estes componentes atuam nas seguintes áreas gerais: os bicarbonatos, fosfatos e ureia contribuem para a modulação do pH e a capacidade tampão da saliva; as mucinas e outras glicoproteínas servem para aumentar a viscosidade da saliva, promovendo a agregação e auxiliando na remoção dos microrganismos orais, o que contribui também para a modulação do metabolismo da placa bacteriana; o cálcio, o fosfato e algumas proteínas atuam em conjunto como um fator de anti-solubilidade e modulam os processos de desmineralização e remineralização dentária; as imunoglobulinas, algumas enzimas e outras proteínas desempenham uma ação antibacteriana.<sup>[1]</sup> A maioria dos componentes salivares apresentam um carácter multifuncional, podendo um componente desempenhar várias funções e diferentes componentes desempenhar a mesma função.<sup>[4]</sup> No entanto, a importância e complexidade da saliva, requer a sua avaliação como um todo e não pela singularidade de cada um dos seus inúmeros constituintes.<sup>[1]</sup>

Nesse sentido, a diminuição do fluxo salivar e/ou alterações na composição salivar, podem causar um desequilíbrio oral clinicamente significativo, tendo como potenciais sintomas: um aumento da incidência de cárie, maior suscetibilidade à candidíase oral e à glossodínia, dificuldades na fala, mastigação e deglutição, alteração do paladar (disgeusia) e halitose.<sup>[5]</sup>

Clinicamente designa-se por xerostomia a sensação subjetiva de boca seca, consequente ou não da diminuição da função das glândulas salivares, com alterações quer na quantidade (hipossalivação), quer na qualidade da saliva. A xerostomia pode resultar de três fatores básicos, os que afetam o centro salivar, os que alteram a estimulação autonómica e as alterações da função das próprias glândulas salivares. O diagnóstico é fundamentalmente clínico. Deve-se avaliar pormenorizadamente o estado da boca e a situação funcional real podendo empregar-se métodos quantitativos para determinar a secreção salivar em repouso ou por estimulação, quando a situação o justificar. <sup>[6]</sup>

A hipossalivação pode ser causada por vários síndromes, diabetes, consumo de algumas drogas, inflamação, infeção ou radioterapia na região das glândulas salivares. <sup>[7]</sup> Uma importante propriedade da saliva é regular o pH da placa bacteriana, minimizando os efeitos redutores do pH dos açúcares e consequentemente reduzindo o risco de cárie. <sup>[8]</sup> Como tal, pacientes com hipossalivação apresentam, muitas vezes, uma incidência de cárie aumentada. Além disso, a hipossalivação é frequentemente acompanhada de desconforto e comprometimento da função oral. Os substitutos da saliva ou saliva artificial são amplamente utilizados neste contexto clínico, de forma a tentar aliviar esses sintomas orais. Vários substitutos de saliva, que diferem uns dos outros em relação à sua composição química e viscosidade, têm sido desenvolvidos para lubrificar e humedecer a mucosa oral. <sup>[7]</sup>

Visto que a cavidade oral é um dos maiores locais de entrada para o organismo humano, a saliva, com a sua capacidade protetora, faz parte da primeira linha de defesa contra os corpos estranhos que geralmente constituem uma ameaça para a saúde do indivíduo. <sup>[9]</sup> Assim sendo, uma das mais importantes características que se pretende conferir às salivas artificiais é a função antibacteriana própria do fluido biológico. Como tal, vários estudos têm sido publicados sobre o enriquecimento da composição da saliva artificial através da adição de enzimas com propriedades antibacterianas, tais como as lactoferrinas, lizosimas e lactoperoxidasas. <sup>[9]</sup>

Com esta revisão bibliográfica pretende-se: descrever os principais componentes da saliva natural e as suas propriedades; estudar a composição bioquímica da saliva artificial e sua aproximação à saliva natural; evidenciar a importância da saliva artificial no tratamento da hipossalivação; comparar os diferentes tipos de salivas artificiais atualmente comercializados, quanto à sua composição química; abordar considerações biológicas para o aperfeiçoamento da saliva artificial.

## 2. Fluxo salivar normal vs hipossalivação

A saliva desempenha um papel crucial na homeostasia oral.<sup>[10]</sup> Alterações no fluxo salivar afetam quer a composição quer a função da saliva.<sup>[11]</sup> Nesse sentido, existem duas formas distintas de classificar a saliva quanto ao fluxo salivar: a saliva estimulada e a saliva não estimulada. Os estímulos mecânicos, gustatórios, olfatórios ou farmacológicos são os agentes responsáveis pela secreção da saliva estimulada, que constitui cerca de 80-90% da produção salivar diária, correspondentes a valores entre 0.2-0.7mL/min.<sup>[2,11]</sup> A parótida é a principal glândula secretora de saliva estimulada, contribuindo com mais de 50% da produção total. Por outro lado, a saliva não estimulada tem maior contribuição da glândula submandibular (cerca de 65%).<sup>[11]</sup> O fluxo normal de saliva não estimulada varia entre 0.1-0.35mL/min.<sup>[2,8,11]</sup> O volume salivar varia consoante a intensidade do estímulo, sendo os estímulos colinérgicos responsáveis pelos maiores volumes.<sup>[8]</sup> O volume salivar diário total (saliva estimulada e não estimulada) num indivíduo saudável pode variar de 500mL a 1.5 L.<sup>[1,2,11]</sup> As variações de volume salivar ao longo do dia obedecem a um padrão de ritmo circadiano, decrescendo durante o sono (0.1mL/min) e aumentando nos períodos de vigília.<sup>[5,13]</sup>

A hipossalivação caracteriza-se por uma redução acentuada de fluxo salivar geralmente associada à xerostomia, que se trata da sensação de boca seca de que o paciente se queixa (“xeros” = seca; “stoma”= boca).<sup>[12]</sup> Considera-se que um indivíduo sofre de hipossalivação quando os níveis de saliva não estimulada se encontram abaixo de 0.1mL/min(2) e níveis de saliva estimulada abaixo de 0.7mL/min.<sup>[12]</sup>

A xerostomia atinge sobretudo a população mais idosa, afetando cerca de 30% dos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.<sup>[10,12]</sup> Sabe-se que a hipossalivação tem várias causas subjacentes, porém a principal é a medicação, sobretudo fármacos de ação anticolinérgica.<sup>[8]</sup> Deste modo, justifica-se o facto da população idosa ser a principal afetada, uma vez que genericamente estes são sujeitos ao consumo de maior quantidade de medicamentos.<sup>[12,16]</sup> Outras causas frequentes da hipossalivação são algumas condições médicas, tais como o Síndrome de Sjögren, Diabetes Mellitus, doenças de Parkinson, desordens psicogénicas entre outras. Estas doenças afetam o normal desempenho das glândulas salivares. A radioterapia é outra potencial causa de hipossalivação em indivíduos com cancro nas regiões da cabeça e do pescoço.<sup>[10,11,12]</sup>

Como referido anteriormente, falhas quantitativas ou qualitativas na salivação surtem muitas consequências a nível da saúde oral. <sup>[16]</sup> Nomeadamente, provocam um aumento da suscetibilidade à cárie dentária, compromisso da integridade da mucosa, dor oral, aumento de incidência de infeções orais como por exemplo a candidíase oral, disgeusia (perda do sabor), halitose, problemas periodontais, dificuldades em mastigar e engolir por falha na lubrificação do bolo alimentar, assim como dificuldades na fala. <sup>[7,12]</sup> Tudo isto acaba por ter implicações diretas a nível da nutrição <sup>[11]</sup> e provoca uma redução marcada da qualidade de vida do indivíduo. <sup>[10,12]</sup> Neste contexto, os pacientes com xerostomia devem ser avaliados frequentemente pelo médico dentista para o diagnóstico precoce das eventuais complicações orais. <sup>[12]</sup>

As estratégias de combate às complicações da xerostomia começam com a prevenção da cárie dentária e controlo rigoroso da placa bacteriana. <sup>[12]</sup> Dependendo da gravidade da hipossalivação, existem diferentes formas de redução das complicações associadas. A estimulação salivar é a estratégia de primeira linha em pacientes com alguma capacidade residual nas glândulas salivares. <sup>[10,11]</sup> Essa estimulação pode ser mecânica ou farmacológica. Na estimulação mecânica, utiliza-se a mastigação com pastilhas elásticas e sabores fortes como a menta e o ácido cítrico, para aumentar a produção salivar. <sup>[12]</sup> A estimulação farmacológica é conseguida através de sialogogos como por exemplo a pilocarpina ou a cevimelina. <sup>[13,14]</sup> O grande problema destes métodos de estimulação salivar é o facto de só resultarem quando as glândulas salivares ainda são capazes de responder a estímulos. Está comprovado que, pacientes com hipossalivação severa respondem melhor à terapêutica com substitutos salivares. <sup>[15]</sup>

### 3. A bioquímica da saliva natural

A saliva é composta por dois tipos de secreções: a serosa e a mucosa. <sup>[16]</sup> O fluido seroso é produzido principalmente pela glândula parótida e é rico em proteínas. Por outro lado, a secreção mucosa provém essencialmente das glândulas submandibular e sublingual, sendo composta por água, glico-conjugados e mucinas. A secreção mucosa da saliva é a principal responsável pela lubrificação e prevenção da desidratação epitelial. Como já referido anteriormente, o fluido salivar é composto por cerca de 99% de água, contendo eletrólitos e proteínas nela diluídas. <sup>[2]</sup>

#### 3.1 Composição inorgânica

Na composição química da saliva natural podemos encontrar substâncias inorgânicas tais como:  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^-$  e  $\text{F}^-$ . Globalmente estes iões contribuem para a manutenção do equilíbrio osmótico, capacidade de tampão e de remineralização. <sup>[5,2]</sup>

#### 3.2 Composição orgânica

##### *Proteínas salivares*

A saliva contém uma ampla variedade de proteínas, que participam nas suas diferentes funções, principalmente na proteção dos tecidos orais. <sup>[17]</sup> Como tal, temos presentes na saliva natural os seguintes grupos proteicos: as mucinas, que se encontram em maior quantidade (5-20%); as imunoglobulinas, constituindo cerca de 5-15% da defesa contra corpos estranhos; as glicoproteínas ricas em prolina (PRPs), produzidas na parótida e cuja percentagem varia de 1-15%; as cistatinas, formando 10% do conteúdo proteico; as histatinas, que correspondem a cerca de 5%; as EP-GP (Extra Parotid Glicoproteins), aglutininas e lactoferrinas com percentagens entre 1-2% e finalmente as lactoperoxidasas, catelicidinas e defensinas presentes em menores quantidades (<1%). <sup>[17]</sup>

#### 3.3 Funcionalidades e constituintes responsáveis

##### 3.3.1 Capacidade tampão

A concentração do ião  $\text{H}^+$  na saliva determina as variações de pH salivar. Existem várias fontes de  $\text{H}^+$  nos fluidos orais. Este ião é secretado pelas glândulas salivares na forma de ácido

orgânico e inorgânico e também é produzido pela microbiota oral ou adquirido através da alimentação. [2]

Os ácidos presentes na cavidade oral, provenientes do estômago, da dieta, ou da própria bioquímica oral, podem levar à erosão dentária (perda irreversível de tecido dentário duro). [18,19] Assim, torna-se importante o controlo da acidez salivar, de modo a manter os níveis de pH.

Designa-se por sistema tampão ao conjunto de reações químicas, despoletadas por certos componentes salivares, que mantêm os níveis de pH da saliva, quando esta é exposta a ácidos. [16] A capacidade tampão da saliva geralmente aumenta com o fluxo salivar, tendo maior intensidade durante o fluxo salivar estimulado. [1]

Existem três importantes sistemas tampão na saliva humana, nomeadamente, o bicarbonato, o fosfato e o mediado por proteínas. [16]

O bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) desempenha um papel fundamental na regulação do pH salivar. [8] O sistema tampão ácido carbónico/ bicarbonato neutraliza rapidamente os ácidos responsáveis pela diminuição do pH da saliva. [8,16]

Os fosfatos presentes na saliva também participam no controlo do pH salivar. A sua importância na neutralização dos ácidos tem especial destaque no fluxo salivar não estimulado. [20] Quando o pH é superior a 6, a saliva geralmente encontra-se supersaturada de fosfatos. Por outro lado, se o pH baixar para valores inferiores a 5.5, os cristais de hidroxiapatite dissolvem-se libertando fosfatos, na tentativa de restituir o equilíbrio do pH salivar. [20]

Finalmente, as proteínas em geral, especialmente as ricas em histidina, constituem o terceiro tipo de sistema tampão salivar. [20] Do mesmo modo, certos produtos alcalinos do metabolismo bacteriano (aminoácidos/ péptidos/ proteínas / ureia) também participam na regulação do pH salivar. [20]

### **3.3.2 Lubrificação/ viscoelasticidade**

A saliva é uma solução hipotónica, tendo em conta que a sua composição em  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  é muito inferior à do plasma. [8]

As mucinas são glicoproteínas salivares que apresentam um elevado peso molecular, com valores entre 132-1000kDa, [16] e constituem a percentagem mais elevada de todas as proteínas presentes na saliva natural, com valores entre 5-20% do total do conteúdo proteico salivar. As

mucinas subdividem-se em dois tipos: as MG1/MUC5B e as MG2/MUC7. <sup>[17]</sup> As MUC5B são sintetizadas pelas células acinares mucosas das glândulas (sero)mucosas, enquanto as MUC7 são sintetizadas nas células acinares serosas e nas semilunares das mesmas glândulas. <sup>[17]</sup>

Devido à sua propriedade hidrofílica, as mucinas do tipo MUC5B contidas na película aderente, lubrificam a superfície dentária, protegendo-a das agressões mecânicas. <sup>[17]</sup> Estas macromoléculas possuem a capacidade de formar pontes dissulfureto entre si, criando uma película protetora que recobre os tecidos orais. <sup>[6]</sup> Essa película impede a colonização de bactérias e fungos e também protege os tecidos dos agentes irritantes e de eventuais ataques proteolíticos de microrganismos. <sup>[2]</sup> São estas duas propriedades das mucinas, hidrofília e formação de película, que conferem a textura e a viscosidade à saliva. <sup>[16]</sup> Finalmente, os efeitos lubrificantes das mucinas salivares facilitam também a mastigação, a fala e a deglutição. <sup>[2]</sup>

### **3.3.3 Remineralização e inibição da desmineralização dentária**

A saliva natural constitui um dos mais importantes reservatórios de cálcio para a remineralização dentária e influencia a biodisponibilidade de fluoretos. <sup>[20]</sup> A concentração de fluoretos na saliva está diretamente relacionado com o seu consumo na dieta e nos produtos de higiene oral. <sup>[2,21]</sup>

No processo dinâmico do desenvolvimento da cárie, a supersaturação da saliva com fosfato e cálcio promove a manutenção da integridade mineral do dente, funcionando como um obstáculo significativo para a desmineralização dentária, e contribuindo para o processo de remineralização, <sup>[8]</sup> o qual é estimulado pela ação do flúor. <sup>[20]</sup>

De facto, o pH salivar e a concentração de iões cálcio, fosfato e flúor, são os principais responsáveis pela regulação do equilíbrio dos cristais de hidroxiapatite. No entanto, algumas proteínas tais como: PRPs, estaterinas, histatinas e cistatinas, ligam-se aos cristais de hidroxiapatite e inibem a precipitação do cálcio e do fosfato, para manter a integridade dos cristais do esmalte. <sup>[20]</sup>

### **3.3.4 Função antimicrobiana**

#### **3.3.4.1 Bactérias**

Existe uma ampla variabilidade de bactérias na cavidade oral, algumas das quais são parte integrante da microflora oral, enquanto outras apenas estão presentes por curtos períodos de tempo. Estes potenciais invasores, em situações normais, confrontam-se com várias proteínas

antimicrobianas presentes na saliva. <sup>[17]</sup> Proteínas humanas como as lactoperoxidases, lisozimas, lactoferrinas, mucinas, histatinas, defensinas, imunoglobulinas (IgA) e glicoproteínas ricas em prolina, constituem a primeira linha de defesa contra os microrganismos invasores presentes na saliva. <sup>[9,20]</sup> Cada uma das referidas proteínas desempenha funções específicas de ação antibacteriana, podendo mais de uma desempenhar a mesma função.

As lactoperoxidases provocam a inativação das enzimas glicolíticas bacterianas, inibindo o processo e, conseqüentemente a produção de ácido. <sup>[9]</sup> Inibem também o transporte bacteriano de aminoácidos, promovem a destruição das paredes bacterianas, induzem morte bacteriana através da inserção do substrato I em vez de SCN<sup>-</sup> e ainda inibem a adesão bacteriana aos cristais de hidroxiapatite. <sup>[9]</sup>

As lisozimas são enzimas presentes na saliva e que participam em diversas ações antibacterianas tais como: provocar a lise das paredes de peptidoglicanos das bactérias, provocar a autólise bacteriana, estimular a agregação bacteriana, inibir a adesão bacteriana às paredes dentárias, assim como inibir o processo glucolítico bacteriano e a sua produção de ácido e finalmente, provocar a desagregação estrutural das cadeias de *Streptococcus*. <sup>[9]</sup>

As lactoferrinas salivares, são responsáveis pela privação bacteriana de ferro (ação bacteriostática), ação bactericida por contacto direto (na sua forma livre de ferro), inibição da adesão bacteriana à superfície dentária, agregação bacteriana e pela ativação de células fagocitárias. <sup>[9]</sup>

As mucinas são glicoproteínas salivares com elevada importância na ação antibacteriana. <sup>[16,17]</sup> Uma das principais características das mucinas é a abundância de cadeias de carboidratos, que constituem 60% do seu peso molecular nas MUC7 e 80% nas MUC5B. <sup>[17]</sup> A ação antibacteriana das MUC5B consiste na formação de uma barreira de difusão de prótons na película salivar que envolve as superfícies dentárias, impedindo a adesão bacteriana, assim como também apresentam a capacidade de se ligar a certas bactérias como a *Haemophilus parainfluenzae* e a *Helicobacter pilory*, promovendo a sua agregação. A ação das MUC7 é mais ao nível da agregação bacteriana, sendo capazes de se ligar a uma grande variedade de bactérias incluindo a *Streptococcus mutans*. <sup>[17]</sup>

As histatinas são sintetizadas em ambas as glândulas major parótida e submandibular. Geralmente encontram-se presentes quer na saliva estimulada quer na não estimulada. As histatinas pertencem à família dos péptidos ricos em histidina. A função das histatinas na defesa

antibacteriana consiste na indução da morte de um largo espectro de bactérias <sup>[17]</sup>, entre os quais se encontra o *Streptococcus mutans*. <sup>[2]</sup> Estas proteínas conseguem ainda inibir a hemoaglutinação das *Porphyromonas gingivallis*, assim como neutralizaros lipopolissacarídeos da membrana externa de bactérias Gram-negativas. <sup>[2]</sup>

As defensinas existem em reduzida quantidade na saliva, e provêm sobretudo de células epiteliais e de neutrófilos. Desempenham a mesma função que as histatinas no combate bacteriano. <sup>[17]</sup> Existe evidência científica que comprova que as defensinas desempenham não só um papel relevante na defesa antimicrobiana, como também, participam na regulação das respostas inatas e inflamatórias, modulando a ligação entre o sistema imune inato e respostas imunológicas adaptativas. <sup>[22]</sup> Algumas formas de defensinas são ativas contra bactérias Gram-negativas e têm uma atividade mais limitada contra bactérias Gram-positivas, enquanto outras formas são ativas contra os microrganismos Gram-positivos. <sup>[22]</sup> O principal mecanismo pelo qual as defensinas exercem a sua atividade antimicrobiana é através da permeabilização da membrana celular bacteriana, o que induz, de certa forma, a inibição da síntese de RNA, DNA e de proteínas. <sup>[22]</sup>

As imunoglobulinas salivares são maioritariamente do tipo IgA (>85%), embora também exista uma pequena quantidade de IgG. <sup>[17]</sup> As IgAs são sintetizadas pelos linfócitos B localizados na vizinhança do epitélio secretório, enquanto as IgGs, provêm sobretudo do fluido crevicular. As principais funções das imunoglobulinas salivares consistem na inibição da adesão bacteriana e inibição da sua colonização, através, por exemplo, do bloqueio de estruturas da sua superfície envolvidas no processo de interação entre elas e com as estruturas dentárias. <sup>[17]</sup>

Finalmente, as glicoproteínas ricas em prolina, presentes apenas na saliva proveniente da glândula parótida, interagem com a *Fusobacterium nucleatum*, estando dessa forma envolvidas no bloqueio da formação da placa bacteriana. <sup>[17]</sup>

### **3.3.4.2 Vírus**

Segundo Malamud *et al.*, a maioria das proteínas antibacterianas presentes na saliva humana também desempenham atividade antivírica. Assim, com exceção das histatinas e das calprotectinas, que desempenham exclusivamente ação antibacteriana, temos: as catelcidinas, lactoferrinas, lisozimas, mucinas, peroxidases, aglutininas, sIgA, SLPI e  $\alpha, \beta$  defensinas com ação antibacteriana e antivírica. <sup>[23]</sup>

Na saliva são passíveis de serem encontrados vírus como: HSV, HIV, VZV, EBV, HPV, hepatite A e C, Ébola, HHV6 e 8, adenovírus, vírus de Norwalk, sarampo, rables e adenovírus. [23] No entanto, é importante notar que a maioria das proteínas com atividade antivírica apresenta uma eficácia relativamente limitada e um intervalo estreito de atividade antiviral. [23]

### **3.3.4.3 Fungos**

As histatinas, as defensinas, as LL37 e as catelicidinas, apresentam também, além das atividades bactericidas e antivíricas, atividade fungicida. [17] É de destacar que as informações disponíveis sobre este assunto são ainda escassas, pelo que continuam a ser feitos estudos com vista a aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos de ação antifúngica das proteínas salivares.

## **3.4 Paladar**

Na boca, os recetores do sabor encontram-se nas papilas gustativas, que estão distribuídas principalmente na mucosa oral, embora também se possam encontrar na mucosa faríngea, laríngea e na epiglote. Cada poro das papilas gustativas contém fluidos derivados das glândulas salivares. [24]

A saliva desempenha um papel fundamental no transporte das substâncias do sabor, bem como na proteção dos recetores do sabor. A saliva afeta o sentido do paladar de várias formas: através da difusão de substâncias gustativas, interações químicas com as substâncias gustativas, estimulação e proteção dos recetores do sabor. [24] São os constituintes orgânicos e inorgânicos da saliva os responsáveis por estas diferentes funções salivares na mediação do paladar. Deste modo, a concentração dos diferentes constituintes da saliva e as suas variações inter e intra individuais, são determinantes nas flutuações observadas na sensibilidade do paladar. [24]

A água é o constituinte salivar mais importante na manutenção da acuidade do paladar, conferindo proteção aos recetores do sabor contra os danos provocados pela xerostomia. As mucinas potenciam este efeito da água. [24]

Determinados componentes salivares interagem quimicamente com as substâncias do sabor antes de estas atingirem os seus locais de ligação nos recetores. [24] Por exemplo, sabe-se que a intensidade de um sabor azedo é normalmente diminuída pela saliva. A estimulação do sabor pelos ácidos depende da concentração de iões hidrogénio e da presença de aniões ou moléculas ácidas dissociadas. [24]

Existem ainda trabalhos que especulam sobre a capacidade das PRPs interferirem com a sensação de sabor amargo. <sup>[24]</sup> Finalmente, a disponibilidade de iões salivares de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> afetam o sabor salgado do NaCl. <sup>[24]</sup>

### **3.5 Digestão e formação do bolo alimentar**

A saliva é fundamental para a função da digestão e a preparação do bolo alimentar. <sup>[25]</sup> Os componentes salivares que auxiliam na digestão são: a amílase salivar, a DNAse, a ribonuclease, a lipase, a protease <sup>[16,17]</sup> e também a água e as mucinas. <sup>[16]</sup> A maioria destas proteínas são enzimas que medeiam as reações de degradação de cadeias macromoleculares dos alimentos em moléculas mais simples.

De todas as enzimas referidas a amílase salivar é a mais abundante (40-50% do total das proteínas salivares). Cerca de 80% destas proteínas são sintetizadas nas células serosas da glândula parótida e apenas 20% nas células serosas da glândula submandibular. <sup>[2,4,16]</sup> As  $\alpha$ -amilases são responsáveis pela hidrólise das ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4 existentes nas moléculas de amido e noutros glícidos, como o glicogénio, por exemplo. <sup>[4,16]</sup> Neste processo, o amido é transformado em maltose, maltotriose e dextrinas. <sup>[2]</sup>

As lípases provocam a desagregação molecular dos triglicerídeos e são libertadas na saliva pelas células serosas das glândulas parótida e de Von Ebner (na língua). <sup>[16]</sup>

#### 4. Saliva natural vs Saliva artificial

Conforme referido anteriormente, a saliva apresenta diversas funções na cavidade oral, sendo as principais a limpeza física de detritos, digestão do bolo alimentar, lubrificação, manutenção da integridade da mucosa, neutralização dos ácidos, remineralização dos dentes, modulação da adesão dos microrganismos aos dentes e outras superfícies e ação antimicrobiana. [2,11,26,27]

O tratamento da xerostomia é difícil e geralmente não é satisfatório. Visto que a saliva natural é uma mistura complexa que contém uma variabilidade de funções, torna-se muito difícil recriá-la através de meios artificiais. [29] Segundo Diaz-Arnold et al, uma saliva artificial ideal deve apresentar longa durabilidade, capacidade de proporcionar lubrificação suficiente para manter os tecidos orais húmidos e protegidos da agressão químico-mecânica, assim como impedir a colonização de bactérias cariogénicas. [5] Até à data, ainda não se conseguiu criar nenhum tipo de saliva artificial que reúna todas estas características ideias. [5] Contudo, estudos científicos continuam a ser feitos, com vista a encontrar soluções para o desenvolvimento de salivas artificiais cada vez mais eficazes e com características mais próximas da saliva natural.

Preetha A. *et al* concluíram num estudo realizado com as salivas artificiais Xialine e Saliveze, que a tensão superficial mínima exercida pela saliva artificial (cerca de 5mN) é maior que a exercida pela saliva natural. [29] Este facto revela um carácter negativo das salivas artificiais, visto que, um valor baixo de tensão superficial mínima é requerido para assegurar a dispersão da película salivar pela mucosa oral e alcançar uma lubrificação apropriada a toda a mucosa oral. [29]

Outra grande desvantagem que praticamente todas as salivas artificiais apresentam é a sua curta duração de ação. [5,30] A sua presença na cavidade oral é mantida por apenas poucas horas, o que exige aplicações frequentes para assegurar o efeito pretendido. [5] Também o sabor e a capacidade de provocar náusea são desvantagens atribuídas a estes tipos de substitutos de saliva. [25] No entanto, não foram registados quaisquer efeitos secundários que contra indicassem o seu uso frequente. Apenas se deve ter em atenção o facto de que a utilização de produtos com baixo pH e sem flúor podem promover a desmineralização dentária. [9]

Finalmente, vários autores referem também nos seus estudos que uma das desvantagens das salivas artificiais é o seu custo elevado, não estando, portanto, acessíveis a todos os pacientes com xerostomia. [31]

## 5. Saliva artificial

O tratamento da xerostomia visa sobretudo o alívio dos sintomas, aumento da qualidade de vida do paciente e prevenção das complicações orais. A primeira estratégia deve visar a estimulação da função residual da glândula salivar (quando possível), através do consumo de pastilhas elásticas e de citrinos, ou administração de sialogogos. Quando não é possível a estimulação da glândula salivar, torna-se imperativo a adoção de métodos paliativos, como é o caso da utilização de substitutos de saliva.<sup>[30]</sup> Uma vez que a humidificação da cavidade oral demonstrou ser útil no alívio da xerostomia, salivas artificiais começaram a ser desenvolvidas para proporcionar este efeito e não só, numa tentativa de mimetizar a saliva natural.<sup>[16,32]</sup> Assim, os substitutos de saliva constituem um importante meio de manutenção da saúde e função oral em casos de hipossalivação, prevenindo o aparecimento e desenvolvimento de cáries e erosões dentárias.<sup>[32]</sup>

### 5.1 Composição das salivas artificiais

A saliva artificial geralmente consiste numa solução aquosa de sais minerais encontrados na saliva humana, como o fosfato e o cálcio, que participam em processos fundamentais para a cavidade oral, nomeadamente ao nível da regulação do pH e do equilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização dentária.<sup>[33]</sup>

As salivas artificiais atualmente comercializadas são baseadas em mucinas de origem animal ou em derivados de carbometilcelulose, para aumentar a viscosidade<sup>[5,30]</sup> Existe evidência científica que revela que as salivas feitas com base em mucinas são mais efetivas que as salivas de carbometilcelulose.<sup>[31]</sup> As mucinas, juntamente com eletrólitos adicionados, garantem a integridade da mucosa através da lubrificação e da hidratação da mesma.<sup>[29]</sup> Também costumam apresentar enzimas antimicrobianas e parabenos inibidores do crescimento bacteriano.<sup>[29,5]</sup>

Para conferir capacidade antimicrobiana às salivas artificiais, são comumente incorporadas nestes produtos enzimas como lactoferrinas, lisozimas e lactoperoxidasas, sendo as últimas geralmente acompanhadas dos seus substratos (tiocianato e peróxido de hidrogénio) na mistura.<sup>[9]</sup> Estas três enzimas antimicrobianas apresentam um efeito aditivo e até mesmo um sinergismo significativo no combate às bactérias.<sup>[9]</sup> Salivas artificiais comerciais como a Bioténe, a BioXtra, a Oralbalance e a Zedium Saliva, utilizam a lisozima e a lactoferrina purificadas do colostro bovino e a lactoperoxidase purificada do colostro ou do leite bovino.<sup>[9]</sup>

Não foram registados nenhum tipo de efeito adverso da utilização destas enzimas bovinas, pois embora não sejam iguais, são muito semelhantes às enzimas presentes na saliva humana. [9]

Os agentes de sabor conferidos às salivas artificiais são geralmente açúcares não cariogénicos como o sorbitol ou o xilitol, sendo o xilitol mais eficaz na prevenção da cárie dentária, uma vez que o sorbitol pode ser fermentado, embora de forma limitada, pela *Streptococcus mutans*. [5]

Existem substitutos de saliva que contêm limão na sua composição, o que confere uma capacidade erosiva à saliva artificial. [7,16,30] A maioria dos substitutos de saliva comercializados não apresentam um poder erosivo significativo, porém existe uma correlação entre o pH das salivas artificiais e a desmineralização dentária. [30] Portanto é importante a seleção de produtos menos erosivos para cavidades orais com dentição natural presente. [30]

A hipossalivação reduz o pH da cavidade oral, promovendo a desmineralização dentária. [7] Como tal é fundamental que os tratamentos desta patologia incluam estratégias para aumentar a mineralização e diminuir a desmineralização dentária. O pH das salivas artificiais comercializadas apresenta geralmente valores entre 4-7. [30] A presença de cálcio, fosfato e flúor nas salivas artificiais é uma característica importante para a regulação do seu pH, uma vez que estes atuam em sentido de reduzir a solubilidade dos cristais de apatite. [7]

## **5.2 Tipos e formas de apresentação de saliva artificial comercializados**

Atualmente existem vários tipos de saliva artificial comercializados, nomeadamente: Xialine® (goma xantana); Saliva Orthana® (mucinas naturais); Saliave®; Glandosane®, Caphosol® e Saliform® (carbometilcelulose), Bioténe®; Luborant®; Oralube®; Xerostom®; Oral Balance® e Bioextra®; Zedium Saliva®, Salivix Pastille®. [9,30,33,35]

As formas mais comuns de apresentação das salivas artificiais, atualmente comercializadas são: em soluções de bochecho, em gel, em pastilhas ou em forma de spray. [28,30,34]

### ***Xialine*®**

Vissink *et al* afirmam que salivas artificiais que têm como componentes ativos a goma xantana e/ou mucinas são indicadas para o tratamento da hipossalivação severa. [36,37] Na hipossalivação moderada, sendo a estimulação gustativa ou farmacológica insuficiente, deve-se

usar substitutos com baixa viscosidade como os que possuem como componente ativo a carbometilcelulose. [36,37]

Neste contexto diferentes estudos referiram que a Xialine® deve ser usada no tratamento da xerostomia em pacientes com Síndrome de Sjögren e em pacientes irradiados da cabeça e pescoço. [36,38,30]

A Xialine® é um substituto salivar com propriedades viscoelásticas, que se aproximam da saliva natural, e cujo componente ativo é a goma xantana. Esta saliva artificial possui também fluoreto de sódio que lhe confere capacidade de remineralização dentária. [30]

Num estudo realizado por Alpoz *et al* foi fornecido, a pacientes com Síndrome de Sjögren, Xialine® e um placebo (preparado à base de água e chá). [30] Verificou-se que a eficácia do placebo e da Xialine® foi significativamente diferente, sendo que o grupo de pacientes ao qual foi administrado Xialine® se mostrou mais satisfeito com o tratamento. Além disso, os valores obtidos neste estudo mostraram que a satisfação dos pacientes do grupo Xialine® começou a aumentar a partir do sétimo dia e manteve-se constante até ao final do estudo. [30] A Xialine® foi, ainda, mais eficaz na diminuição da dificuldade de mastigação, deglutição e fala, da necessidade de consumo de líquidos e da ardência da boca. [30] A conclusão tirada deste estudo mostra que a administração de Xialine® em pacientes com xerostomia induzida pelo Síndrome de Sjögren proporciona uma melhoria e controlo dos sintomas da mesma. [30]

### ***Glandosane***

Glandosane é uma saliva artificial que apresenta um certo carácter erosivo. O seu pH é 5.3, contém baixas quantidades de cálcio e fosfatos, tendo demonstrado em estudos *in vitro* propriedades desmineralizantes. [7]

### ***Oral Balance®***

Oral Balance é uma solução que contém componentes ativos de glucose oxidase, lactoperoxidase, lisozima, lactoferrina, amido hidrogenado, xilitol, hidróxi-etil-celulose, glicerato polihidratado e tiocianato de potássio. [25] Este substituto de saliva é muito eficaz no controlo da placa supra gengival, devido principalmente à ação das lactoperoxidasas. Oral

Balance confere uma sensação de humidade mais prolongada e aparenta ter uma eficácia significativa na redução da incidência de várias doenças orais. [25]

### ***BioXtra®***

O BioXtra® é um substituto de saliva comparável com o Oral Balance®, que pode ser apresentada sob a forma de colutório (sem álcool), pasta ou gel de hidratação. [39]

Dirix *et al* observaram que na maioria dos pacientes com xerostomia severa tratados com BioXtra®, ao fim de quatro semanas, a severidade dos sintomas diminuiu para metade. [39] Adicionalmente o aumento da humidade da cavidade oral e faríngea proporcionada por este substituto salivar reduziu significativamente a dificuldade na deglutição que se tornou, portanto, menos dolorosa e mais confortável. [39] No mesmo trabalho, verificou-se que os pacientes se mostravam bastante satisfeitos após o tratamento com esta saliva artificial. [39]

Dirix *et al* constataram que o BioXtra® aparentou ser mais eficaz que o Oral Balance® no alívio de sintomas da xerostomia induzida por radiação. [39] Além disso, estes autores referem que o BioXtra® é preferido ao Oral Balance® pelos pacientes devido à sua facilidade de uso. [39]

### ***Caphosol, Saliform, Xerostom***

Existem ainda outras salivas artificiais disponíveis no mercado. O Caphosol® é utilizado como adjuvante para a prevenção e tratamento da mucosite que pode surgir na sequência de radioterapia ou quimioterapia. Além disso, é usado no tratamento da secura da boca e orofaringe. [40] O Saliform®, na forma de spray, está indicado nos casos de xerostomia decorrente do uso de medicações ou tratamentos de radioterapia e quimioterapia. [40] Por último, o Xerostom®, na forma de gel, é utilizado no tratamento de pacientes com xerostomia severa induzida pela radioterapia. Também pode ser apresentado sob a forma de spray, no entanto, os pacientes referem um maior grau de satisfação com a utilização do gel. [40]

Relativamente às salivas artificiais comercializadas em Portugal, foram encontradas o Xerostom®, o Xerolacer®, o Kin® e o Biotène® que têm como indicação o tratamento da xerostomia. [40]

## **XeroLacer®**

XeroLacer® é um anti-séptico oral para uso diário, destinada ao tratamento da xerostomia. A sua fórmula visa aliviar a sensação de boca seca, refresca a boca, remineraliza o esmalte do dente e fortalece as gengivas, evitando o aparecimento de alterações orais provocadas pela saliva reduzida. Este produto apresenta-se sob a forma de pasta dentífrica, gel, spray e solução de bochecho. Possui na sua composição triclosan, que tem ação antimicrobiana, reduzindo a formação da placa bacteriana e a inflamação gengival. <sup>[41]</sup>

## **Kin Hidrat®**

Kin Hidrat® é utilizada para o alívio dos sintomas da xerostomia, que existe em forma de pasta dentífrica, saliva artificial em gel e saliva artificial em spray. A saliva artificial Kin Hidrat em forma de gel contém 10% de xilitol e a sua fórmula permite a formação de um filme bioaderente que visa lubrificar, proteger e refrescar a mucosa oral. <sup>[42]</sup>

## **Biotène®**

A Biotène® é uma marca de saliva artificial que existe em forma de gel, pasta dentífrica e solução de bochecho. Todos estes produtos contêm lisozima, lactoferrina e lactoperoxidase, que constituem um reforço das suas propriedades antibacterianas. A pasta dentífrica contém ainda flúor. O colutório não contém álcool, o que evita que se sinta ardência na sua utilização. Finalmente o gel apresenta um efeito de longa duração. <sup>[43]</sup>

## 6. Perspetivas futuras para o aperfeiçoamento da saliva artificial

Segundo Preetha A. *et al* existe na literatura evidência sobre a presença de lípidos na saliva humana. Nesse mesmo trabalho, os autores constataam que uma das formas de melhorar as características das salivas artificiais recai sobre a adição de lípidos na sua composição, algo que atualmente tem sido pouco explorado. <sup>[35]</sup> O mesmo estudo sugere que a adição de mucinas (devido ao seu valor tensão superficial mínima) pode melhorar as características das salivas artificiais ao nível da sua capacidade de lubrificação. Afirmam também que é necessário explorar combinações de potenciadores de fosfolípidos com polímeros muco-adesivos, a fim de criar substitutos de saliva mais eficientes. <sup>[35]</sup>

Amerongen A. *et al* constataam que o conhecimento acerca do mecanismo de ação e da relação função-estrutura das proteínas e dos péptidos antimicrobianos torna possível a criação laboratorial de pequenos péptidos biologicamente ativos passíveis de serem usadas como antimicrobianos naturais. <sup>[17]</sup> Portanto, através da aplicação de técnicas de recombinação génica, é possível melhorar as propriedades das salivas artificiais. <sup>[17,44]</sup>

Segundo Tenovou J., salivas artificiais podem ser melhoradas, a nível da sua capacidade antimicrobiana, incorporando na mistura substratos mais eficientes para as peroxidases. Como por exemplo, os produtos de oxidação dos iodetos, que possuem maior potencial antimicrobiano contra patógenos periodontais, tais como *Actinobacillus actinomyces*, bem como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*. <sup>[9]</sup> Futuramente, a aplicação destes componentes antimicrobianos pode ser mais efetiva se estes forem encapsulados em lipossomas reativos, que são bons veículos para peroxidases e lactoferrinas no combate aos estreptococos orais e consequentemente previnem e combatem a cárie dentária. <sup>[9]</sup> Tenovou J. afirma ainda que é benéfico combinar a inibição mediada por peroxidases com a ação específica do anticorpo IgG contra *Streptococcus mutans*. <sup>[9]</sup> No mesmo estudo, Tenovou J. afirma também que o futuro das salivas artificiais presumivelmente incluirá a utilização de agentes antimicrobianos sintéticos como a clorhexidina e a hexetidina. <sup>[9]</sup>

## **7. Conclusão**

A saliva é um fluido biológico de elevada diversificação composicional, que desempenha um papel fundamental na homeostasia, função e proteção da cavidade oral. Como tal, alterações na quantidade e/ou qualidade salivar podem surtir efeitos devastadores na saúde oral de um indivíduo. Os diversos componentes salivares, contribuem de forma singular e muitas vezes sinérgica para as variadas funções da saliva, que vão desde a lubrificação à defesa antimicrobiana. A hipossalivação é uma das maiores complicações da saúde oral. Consoante a severidade da hipossalivação diversas estratégias de reposição de fluxo salivar podem ser adotadas. Neste sentido torna-se imperativo, em casos de maior severidade, a adoção de medidas paliativas, como é o caso da administração de substitutos de saliva. Os substitutos de saliva visam lubrificar, hidratar e proteger os tecidos orais, das agressões mecânicas e microbianas constantes. Como tal, componentes semelhantes aos presentes na saliva natural são introduzidos nas salivas artificiais com vista a conferir-lhes algumas propriedades próximas de uma saliva natural. Porém devido à complexidade da saliva natural, torna-se muito difícil a criação, através de técnicas artificiais, de substitutos salivares. Embora ainda não tenha sido criada nenhuma saliva artificial ideal, esforços e progressos científicos continuam a ser feitos nesse sentido.

## 8. Bibliografia

1. Humphrey S, Williamson R. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* (2001); 85:162-9.
2. Almeida P, Grégio A, Machado M, Lima A, Azevedo L. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, Vol 9, No.3, March 1, 2008.
3. Schipper R, Silletti E, Vingerhoeds M. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Elservier - archives for a biology* 52 (2007) 1114-1135.
4. Hanning C, Hanning M, Atting T. Enzymes in the acquired enamel pellicle. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 2-13.
5. Diaz-Arnold A, Marek C. The impact of saliva on patient care: A literature review; *The Journal of Prosthetic Dentistry* 337 (2002).
6. Feio M, Sapeta P. Xerostomia in Palliative Care. *Acta Med Port* 2005; 18: 459-466
7. Peter Tschoppe P, Wolf O, Eichhorn M, Martus P, Kielbassa A, Tschoppe et al. 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* 11:13 (2011).
8. Doods M, Johnson D, Yeh C. Health benefits of saliva: a review. *Elservier – Journal of Dentistry* (2004) 33, 223-233.
9. Tenovou J. Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysosyme and lactoferrin in xerostomia: efficacy and safety. *Oral Diseases* (2002) 8, 23-29.
10. Gupta A, Epstein J, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(9):841-6.
11. Brosky M.:The Role of Saliva in Oral Health: Strategies for Prevention and Management of Xerostomia, *The Journal of Suportive Oncology*, vol 5, n°5, May, 2007.
12. Kleinegger CL.:Dental Management of Xerostomia – Opportunity, Expertise, Obligation, *CDA Journal*, vol 35, n°6, June 2007.
13. Fife R, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall MD, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1293-1300.
14. Al-Hashimi I. The management os Sjögren’s syndrome in dental practice. *Clinical Practice, JADA*. 2001;132;1409-1417.
15. Bots C, Brand H, Veerman E, Korevaar J, Valentijn-Benz M, Bezemer P, Valentijn R, Vos P, Bijlsma J, Wee P, Amerongen B, Amerongen A. Chewing gum and a saliva substitute alleviate thirst and xerostomia in patiens on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 578-584.
16. Miles T, Nauntofte B, Svensson P. *Clinical Oral Physiology*. Quinessence Books (2004). Quinessence Publishing Co. Ltd., Copenhagen.

17. Amerongen A, Bolcher J, Veerman E. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004; 38:247-253.
18. Rochel ID, et al. Effect of experimental xylitol and fluoride-containing dentifrices on enamel erosion with or without abrasion *in vitro*. *Journal of Oral Science* 2011; 53:163-168.
19. Lussi A, Jaeggi T, Zero D. The role of diet in the aethiology of dental erosion. *Caries Res* 2004;38:34-44.
20. Llana-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11E449-55.
21. Naumova E, Gaengler P, Zimmer S, Arnold W. Influence of individual saliva secretion on fluoride bioavailability. *The Open Dentistry Journal*, 2010; 4:185-190.
22. Gomes P, Fernandes M. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role *J Oral Pathol Med* (2010) 39: 1–9.
23. Malamud D, Abrams W, Barber C, Waissman D, Rehtanz M, Golub E. Antiviral Activities in Human Saliva. *Adv Dent Res* 23 (1):34-37,2011.
24. Matsuo R. Role of saliva in the mantainence of taste sensitivity. *Crit Rev Oral Biol Med* (2000); 11 (2): 216-229.
25. Loo J, Yan W, Ramachandran P, Wong D. Comparative human salivary and plasma proteome. *J Dent Res* 89(10):1016-1023, 2010.
26. Frost PM, *et al.*: Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients, *Oral Diseases*, 12, 57-62, 2006.
27. Porter S.R., et al.: An Update of the etiology and management of xerostomia, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, vol 97, n°1, London, 2004.
28. Cassolato S, Turnbull R. Xerostomia: clinical aspects and treatment. Vol 20, No.2
29. Preetha A, Banerjee R. Comparison of artificial saliva substitutes. *Trends Biomater. Artif Organs*, Vol 18 (2), January 2005.
30. Alpoz Esin, *et al.*: The efficacy of Xialine in patients with Sjogren's Syndrome: a single-blind, cross-over study, *Clin. Oral Invest*, 12:165-172, 2008.
31. Alves MB, *et al.*: Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjogren's syndrome: A single-blind trial, *Quintessence Int.*, 35(5):392-6, May, 2004.
32. Smith G, Smith A, Shaw L, Shaw M. Artificial saliva substitutes and mineral dissolution. *Journal of Oral Rehabilitation* 2001: 28;728-731.

33. Silvestre F, Minguez M, Suñe-Negre J. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form patients with dry mouth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan 1;14 (1):E8-11.
34. Davie A, Singer M. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation induced xerostomia. *The Journal of Laryngology and Otology*. Aug 1994: 108;663-665.
35. Mulherin D, *et al*. Survey os artificial tear and saliva usage among patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1077-1080.
36. Frost Peter,:Difficulties in dental prescribing of saliva substitutes for xerostomia, *The gerodontology Associatio*, vol 19, n°2, 2002.
37. Amerongen A.V. Nieuw, *et. al*:Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies, *Support Care Cancer*, 11:226-231, 2003.
38. Vissink Arjan, *et al*: Prevention and Treatment of Salivary Gland Hypofunction Related to Head and Neck Radiation Therapy and Chemotherapy, *Supportive Cancer Therapy*, vol1, n°2, 111-118, January, 2004.
39. Dirix Piet, *et al.*: Efficacy of the Bioextra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy- induced xerostomia, *Support Care Câncer*, 15:1429-1436,2007.
40. [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED)
41. [http://www.lacer.es/wps/portal/lacer?WCM\\_GLOBAL\\_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Web+Content/en/Wcl/productos/saludbuodental/xerostomia/](http://www.lacer.es/wps/portal/lacer?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Web+Content/en/Wcl/productos/saludbuodental/xerostomia/)
42. [http://www.kin.es/es/health\\_care/productos.aspx?Opcion=MARCA&PK=21](http://www.kin.es/es/health_care/productos.aspx?Opcion=MARCA&PK=21)
43. <http://www.biotene.co.uk/>
44. Atkinson J, Baun B. Salivary enhancement: current status and future therapies. *Journal of Dental Education*. 2001; 65:1096-1101.