

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE SECREÇÃO
SALIVAR NA CAVIDADE ORAL E QUALIDADE DE VIDA NUMA
POPULAÇÃO PORTUGUESA COM SÍNDROME DE SJÖGREN
PRIMÁRIA**

JOÃO PEDRO DE ALMEIDA RATO AMARAL

Orientador: Prof. Doutor Duarte Nuno da Silva Marques
Prof. Doutor António Duarte Sola Pereira da Mata

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor em Medicina
Dentária, especialidade de Biologia Oral

2019

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE SECREÇÃO SALIVAR NA
CAVIDADE ORAL E QUALIDADE DE VIDA NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA
COM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

JOÃO PEDRO DE ALMEIDA RATO AMARAL

Orientador: Prof. Doutor Duarte Nuno da Silva Marques
Prof. Doutor António Duarte Sola Pereira da Mata

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor em Medicina Dentária, especialidade de Biologia Oral

Juri:

Presidente: Doutor João Manuel Mendes Caramês, Professor Catedrático e Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutora Ana Luisa Moreira Costa, Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
- Doutor Pedro de Sousa Gomes, Professor Associado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto;
- Doutor Duarte Nuno da Silva Marques, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, orientador;
- Doutor João Miguel Lourenço Silveira, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa,
- Doutora Joana Rita Oliveira Faria Marques, Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa,

2019

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Dissertação de candidatura ao Grau de
Doutor, apresentada à Faculdade de
Medicina Dentária da Universidade de
Lisboa (Ramo de Medicina Dentária,
Especialidade em Biologia Oral).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

À minha família

À Catarina

Ao GIBBO

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Be like a rocky promontory against which the restless surf continually pounds; it stands fast while the churning sea is lulled to sleep at its feet. I hear you say, "How unlucky that this should happen to me!" Not at all! Say instead, "How lucky that I am not broken by what has happened and am not afraid of what is about to happen. The same blow might have struck anyone, but not many would have absorbed it without capitulation or complaint

Marcus Aurelius Antoninus Augustus

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

RESUMO

A saliva é uma solução extremamente importante na homeostasia do corpo humano, sendo que alterações na sua composição e/ou volume podem levar a complicações severas e a alterações na componente funcional e social do indivíduo. Um dos métodos para mitigar a sua menor produção passa pela utilização de estimulantes gustativos de secreção salivar.

Nesta tese foram avaliados os efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral, nomeadamente no esmalte dentário, fluxo e pH salivar, como também o seu efeito na qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária.

Com este objetivo foi inicialmente realizado um ensaio clínico aleatorizado com o intuito de identificar os efeitos no fluxo e pH salivar de dois estimulantes gustativos, Xeros® e SST®, com composições diferentes, nomeadamente ácido málico e ácido cítrico respetivamente.

Procurámos também avaliar qual o efeito destes mesmos estimulantes na qualidade de vida e para isso foi necessário proceder à validação para português dos questionários *Xerostomia Inventory-5* e o *Oral Health Impact Profile-14* e que posteriormente foram então utilizados para realizar a comparação entre os dois produtos.

Finalmente com base nos resultados obtidos no estudo *in vivo* foi desenvolvido um novo modelo experimental com o intuito de avaliar o efeito dos estimulantes na superfície do esmalte dentário nomeadamente na sua microdureza.

Dentro das limitações deste trabalho e ao combinar todos os resultados obtidos podemos concluir que os questionários utilizados são ferramentas válidas para medir a sensação subjetiva de hipossalialia e os efeitos da saúde oral na qualidade de vida.

Foi também possível determinar que o sistema Xeros® é mais eficaz na estimulação do fluxo salivar, apresentando ao mesmo tempo uma menor diminuição do pH salivar com menor efeito sobre a microdureza do esmalte dentário, melhorando a sensação subjetiva da boca seca e qualidade de vida oral.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Palavras Chave: Saliva, Erosão Dentária, Qualidade de Vida, Síndrome de Sjögren, Desfechos Centrados Paciente

ABSTRACT

Saliva is an extremely important solution in the homeostasis of the human body, and changes in its composition and / or volume can lead to severe complications and changes in the functional and social day life of the individual. One of the methods to mitigate its lower production is the use of gustatory stimulants of salivary secretion.

In this thesis, the effects of gustatory stimulants of salivary secretion in the oral cavity were evaluated on tooth enamel, salivary pH and flow, as well as its effects on the quality of life in a Portuguese population with Primary Sjögren's syndrome.

With this purpose a randomized clinical trial was initially carried out, with the aim of identifying the effects on salivary flow and pH of two gustatory stimulants, Xeros® and SST®, with different compositions, namely malic acid and citric acid.

We then sought to assess the effect of these same stimulants on the quality of life of this population, and for this it was necessary to validate the Xerostomia Inventory-5 and the Oral Health Impact Profile-14 questionnaires to Portuguese, which were later used to compare the two products.

Finally, based on the results obtained in the in vivo study, a new experimental model was developed with the purpose of evaluating the effect of the stimulants on the surface of the dental enamel, especially in its microhardness.

Within the limitations of this work and in combining all the results obtained we can conclude that the questionnaires used are valid tools to measure the subjective sensation of hyposialia and the effects of oral health on quality of life.

It was also possible to determine that the Xeros® system is more efficient in salivary flow stimulation, while showing a lower salivary pH decrease with less effect on dental enamel microhardness, improving the subjective sensation of dry mouth and oral quality of life.

Keywords: Saliva, Dental Erosion, Quality of Life, Sjögren Syndrome, Patient Related Outcomes

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

AGRADECIMENTOS

O planeamento e elaboração da presente dissertação apenas foi possível devido ao trabalho conjunto de um alargado conjunto de pessoas, a quem agradeço a participação, empenho e dedicação. Embora insuficientes, escrevo estas palavras para expressar a minha gratidão.

Ao Professor Doutor Duarte Marques, orientador deste trabalho. Um exemplo de capacidade de trabalho, rigor e conhecimento científico extraordinário. Além de toda a preciosa ajuda na elaboração deste trabalho, gostava de salientar os seus elevados níveis de exigência, que me obrigou a desenvolver a capacidade de trabalho e atenção ao detalhe a níveis que, embora ainda não comparáveis aos seus, de outra forma nunca teria atingido. Sem a sua ajuda esta tese não teria sido finalizada.

Ao Professor Doutor António Mata, coorientador e Investigador Principal do GIBBO o qual ingressei em 2003. Sem ele não teria iniciado este percurso na Investigação, e sem o seu conhecimento e transmissão do mesmo ao longo destes anos não teria sido possível desenvolver todo o trabalho e análise dos resultados obtidos nesta dissertação.

Aos dois o meu mais sincero agradecimento pelo privilégio de aprender convosco ao longo destes anos e pela introdução e desenvolvimento na apaixonante área da Ciência.

Ao Professor Luís Pires Lopes e ao Professor João Aquino Marques, Diretores da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, e aos Professores Mário Matos Bernardo e João Caramês, Presidentes do Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa durante o decorrer deste trabalho, agradeço pelo interesse, apoio e confiança manifestado nas diversas ocasiões.

À Professora Sofia Arantes de Oliveira pela sua disponibilidade em me ensinar a técnica de microdureza de Knoop. O meu profundo agradecimento.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Ao Dr. José Vaz Patto e Dr. Filipe Barcelos, pela colaboração entusiástica concedida à parceria estratégica entre o nosso grupo de investigação e o Instituto Português de Reumatologia e pelo apoio manifestado desde o primeiro momento.

Ao Professor Doutor João Silveira, amigo e colaborador de longa data, que se mostrou sempre disponível a ajudar. As suas palavras de incentivo foram essenciais para conseguir superar os momentos mais difíceis.

À Professora Doutora Joana Marques, obrigado por tudo. Incansável no apoio, motivação e amizade ao longo de todos estes anos. Um exemplo de humanidade e profissionalismo.

Ao Dr. Ruben Pereira, a minha gratidão pelo trabalho incansável desde o primeiro momento. Um elemento chave na concretização deste trabalho. O seu contributo foi imensurável.

Ao Dr. David Braz, muito obrigado pela ajuda e tempo dispensados.

À Dr.^a. Catarina Cardoso pela sua ajuda impensável no IPR.

Ao Dr. João Godinho pela colaboração e apoio permanente.

Aos Drs. Ivo Carvalheiro, Sara Freitas, Miguel Oliveira, Andreia Luís e Carlota Mendonça pela sua ajuda e disponibilidade no processamento de salivas, trabalho laborioso, mas essencial.

Ao Dr. Ruben Trindade, à Dr.^a. Mariana Cruz e à Dr.^a. Susana Dias, pela amizade e disponibilidade para me ouvir.

A todos os colaboradores do GIBBO-UICOB que ajudaram no desenvolvimento deste trabalho. Contribuições grandes e pequenas de todos os membros criaram as condições para que este trabalho fosse possível de concretizar.

Um muito obrigado à Organização.

À minha família e especialmente à Catarina pelo seu apoio incondicional.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

RESUMO	X
ABSTRACT	XII
AGRADECIMENTOS	XIV
CAPÍTULO I	24
INTRODUÇÃO	24
1.1. SALIVA E HIPOSSALIA – PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO, FUNÇÕES E PATOLOGIA	30
1.1.1. Sistema salivar.....	30
1.1.1.1. Glândulas salivares <i>major</i>	30
1.1.1.2. Glândulas salivares <i>minor</i>	33
1.1.3. Controlo salivar	33
1.1.3.1. Regulação do fluxo salivar	38
1.1.4. Produção salivar	40
1.1.4.1. Secreção fluídica	40
1.1.4.1.1. Secreção de saliva primária	40
1.1.4.1.2. Modificação nos ductos salivares	42
1.1.4.2. Secreção proteica	44
1.1.5. Tipos de saliva	44
1.1.5.1. Saliva não estimulada	44
1.1.5.2. Saliva estimulada.....	45
1.1.6. Composição salivar e fatores que a influenciam	45
1.1.6.1. Composição orgânica.....	46
1.1.6.2. Composição inorgânica	50
1.1.7. Fatores que influenciam a sua composição e fluxo	51
1.1.7.1. Variação circadiana	51
1.1.7.2. Hidratação.....	51
1.1.7.3. <i>Stress</i> mental.....	51
1.1.7.4. Fatores sensoriais	52
1.1.7.5. Mastigação.....	53
1.1.7.6. Idade	53
1.1.8. Funções salivares.....	54
1.1.8.1. Proteção da mucosa oral e cicatrização	54
1.1.8.2. Controlo microbiano	55
1.1.8.3. Remineralização dentária	55
1.1.8.4. Tamponamento	56
1.1.8.5. Alimentação	57
1.1.9. Patologia	57
1.1.9.1. Radioterapia da cabeça e pescoço.....	57
1.1.9.2. Disfunção salivar medicamentosa.....	58
1.1.9.3. Doenças sistémicas.....	61
1.1.9.3.1. Diabetes <i>mellitus</i>	62

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

1.1.9.3.2. Vírus da imunodeficiência humana	62
1.1.9.3.3. Vírus da hepatite C	63
1.1.9.3.4. Artrite Reumatoide	63
1.1.9.3.5. Lúpus eritematoso.....	64
1.1.9.3.6. Síndrome de Ardor Bucal.....	64
1.1.9.3.7. Síndrome Sjögren	65
1.2. SÍNDROME DE SJÖGREN.....	66
1.2.1 Patogénese	66
1.2.1.1. Fatores genéticos	67
1.2.2. Classificação e diagnóstico.....	69
1.2.3. Sinais e Sintomas.....	72
1.2.3.1. Sintomas secos.....	72
1.2.3.2. Sintomas Sistémicos.....	73
1.2.4. Qualidade de vida.....	73
1.2.4.1. <i>Xerostomia Inventory</i>	74
1.2.4.2. <i>Objective dry mouth questionnaire</i>	76
1.2.4.3. Índice CPO.....	78
1.2.4.4. <i>Oral Health Impact Profile</i>	78
1.2.5. Terapêutica.....	83
1.2.5.1. Terapia local	83
1.2.5.2. Terapia sistémica.....	85
1.3 EROSÃO DENTÁRIA.....	86
1.3.1. Classificação e Diagnóstico	86
1.3.2. Etiologia	92
1.3.2.1. Fatores relacionados com o indivíduo.....	93
1.3.2.1.1. Predisposição	93
1.3.2.1.2 Refluxo gastro esofágico.....	94
1.3.2.1.3 Hábitos Alimentares.....	95
1.3.2.1.4. Medicamentos e suplementos dietéticos.....	96
1.3.2.1.5. Higiene Oral	97
1.3.2.2. Fatores Comportamentais	97
1.3.2.3. Fatores nutricionais	99
1.3.3. Métodos de avaliação de erosão dentária <i>in vitro</i>	101
1.3.3.1. Substrato	101
1.3.3.2. Preparação da amostra	102
1.3.3.3. Estímulo erosivo.....	102
1.3.3.4. Técnicas de avaliação de esmalte <i>in vitro</i>	103
1.3.4. Terapia de lesões erosivas	106
1.3.4.1. Terapia preventiva	106
1.3.4.2. Terapia Restauradora	108
1.4. ENQUADRAMENTO DO ESTUDO.....	111
1.5. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	112
1.5.1. Determinação dos efeitos de Estimulantes Gustativos de Secreção Salivar na saliva e erosão dentária.....	112

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

1.5.2. Caracterização de uma população com Síndrome Sjögren Primária: Qualidade de Vida e Hipossalialia	112
1.5.3. Estudo <i>in vitro</i> para determinar efeitos de EGSS na microdureza e superfície do esmalte	113
1.6. INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS.....	114
CAPÍTULO II.....	116
DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE SECREÇÃO SALIVAR NA SALIVA E EROÇÃO DENTÁRIA.	116
2.1 Materiais e métodos	118
2.1.1. Identificação do projeto	118
2.1.1. Contextualização da linha de investigação	118
2.1.2. Voluntários no estudo	118
2.1.3. Desenho do estudo	119
2.1.4. Procedimento experimental	121
2.1.4.1. Instruções aos pacientes	121
2.1.4.2. Procedimentos clínicos	121
2.1.4.2.1 Sialometrias	121
2.1.4.2.1.1. Secreção salivar não estimulada (SSNE)	121
2.1.4.2.1.2. Secreção salivar estimulada mecanicamente (SSEM)	122
2.1.4.2.1.3. Secreção salivar estimulada gustativamente (SSEG)	123
2.1.4.3. Procedimentos laboratoriais	123
2.1.4.3.1. Medição do pH salivar	123
2.1.4.3.2. Determinação da capacidade tampão	124
2.1.5. Desfechos	125
2.1.5.1. Desfechos primários	125
2.1.5.2. Desfechos secundários	125
2.1.6. Dimensão da amostra	125
2.1.7. Aleatorização	126
2.1.8. Análise estatística	127
2.2. Resultados	128
2.2.1 Caracterização da população	129
2.2.2. Variação do pH salivar	130
2.2.3. Tempo de exposição a pH salivar inferior a 4,5	131
2.2.6. Tempo de exposição a pH salivar inferior a 4,5 de acordo com a sua capacidade tampão	132
2.2.4. pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto	133
2.2.5. Fluxo salivar estimulado por EGGS	134
2.2.7. Secreção salivar nos dois grupos	135
2.3. Discussão	136
CAPÍTULO III.....	142
QUALIDADE DE VIDA E DIFERENTES PARÂMETROS ORAIS NUMA POPULAÇÃO COM SÍNDROME SJÖGREN PRIMÁRIA.	142
3.1. Materiais e Métodos	144

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.1.1. Identificação do projeto	144
3.1.2. Contextualização da linha de investigação	144
3.1.3. Materiais – Composição, Posologia e Administração	145
3.1.3.1. Instruções de utilização do produto Xeros®	145
3.1.3.1.1. Comprimidos (90 unidades)	145
3.1.3.1.2. Spray	146
3.1.3.1.3. Pasta dentífrica (75 ml)	146
3.1.3.1.4. Colutório (500 ml)	147
3.1.3.1.5. Gel.....	147
3.1.3.2. Instruções de utilização do colutório de prática corrente	147
3.1.4. Validação de questionários.....	148
3.1.4.1. Versão original e traduzida questionário XI-5	149
3.1.4.2. Versão original, brasileira e a culturalmente adaptada do questionário OHIP-14.....	150
3.1.4.3. Etapa 1: Tradução para Português.....	151
3.1.4.4. Etapa 2: Síntese de tradução	151
3.1.4.5. Etapa 3: Retro tradução	151
3.1.4.6. Etapa 4: Painel de peritos	152
3.1.4.7. Etapa 5: Validação	153
3.1.5. Voluntários no estudo.....	153
3.1.6. Desenho do estudo.....	154
3.1.7. Procedimento experimental.....	156
3.1.7.1. Instruções aos voluntários	156
3.1.7.2. Procedimentos clínicos.....	156
3.1.7.2.1. Exame objetivo (índice CPO, Prótese Parcial Removível e necessidade de tratamento periodontal)	156
3.1.7.2.2. Preenchimento de questionários de xerostomia e qualidade de vida:	157
3.1.7.2.3. Sialometrias	157
3.1.7.2.3.1. Secreção salivar estimulada gustativamente (SSEG).....	157
3.1.7.3. Procedimentos laboratoriais	158
3.1.7.3.1. Medição do pH salivar.....	158
3.1.7.3.2. Determinação da capacidade tampão	158
3.1.8. Desfechos	159
3.1.8.1 Desfechos Primários	159
3.1.8.2. Desfechos Secundários.....	159
3.1.9. Dimensão da amostra	160
3.1.10. Técnica de aleatorização	160
3.1.11. Análise Estatística.....	160
3.1.11.1. Análise e validação dos questionários	161
3.1.11.2. Fluxos salivares e pH	166
3.2. Resultados	167
3.2.1. Parâmetros orais e demográficos da amostra recrutada	168
3.2.2. Validação de questionários e avaliação da fiabilidade do operador	172
3.2.2.1. Validação questionário XI-5-PT.....	172
3.2.2.1.2. Consistência interna do questionário.....	172
3.2.2.1.3. Determinação da inflação do valor de <i>Cronbach</i> alfa	173
3.2.2.1.4. Fiabilidade temporal de cada pergunta e da pontuação total	174
3.2.2.1.5. Validação externa questionário XI-5-PT.....	175

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.2.1.6. Valores de pontuação total versus pergunta global	176
3.2.2.2. Fiabilidade do operador no questionário ODMQ	177
3.2.2.3 Validação do questionário OHIP-14-PT	178
3.2.2.3.1. Consistência interna do questionário.....	178
3.2.2.3.2. Determinação da inflação do valor de <i>Cronbach</i> alfa	179
3.2.2.3.3. Fiabilidade temporal de cada pergunta e da pontuação total	180
3.2.2.3.4. Gráfico de dispersão relacionando a pontuação total do questionário OHIP-14-PT com os diferentes tipos de fluxo salivar	181
3.2.3. Efeitos de EGSS na xerostomia e qualidade de vida	182
3.2.3.1. Valores médios das respostas à Pergunta Global e XI-5-PT antes e após a utilização dos sistemas.....	182
3.2.3.2. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário XI-5-PT	183
3.2.3.3. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário XI-5-PT	184
3.2.3.4. Valores médios das respostas ao ODMQ antes e após a utilização dos sistemas ...	185
3.2.3.5. Comparação do efeito dos dois sistemas nas perguntas do questionário ODMQ	186
3.2.3.6. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário ODMQ.....	187
3.2.3.7. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário ODMQ.....	188
3.2.3.8. Valores médios das respostas ao OHIP-14-PT antes e após a utilização dos sistemas	189
3.2.3.9. Valores médios dos domínios e pontuação total ao OHIP-14-PT antes e depois da utilização dos sistemas	190
3.2.3.10. Comparação do efeito dos dois sistemas nos domínios do questionário OHIP-14-PT	191
3.2.3.11. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário OHIP-14-PT	192
3.2.3.12. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário OHIP-14-PT	193
3.2.3.13. Valores de SEM, SRM e effect size em ambos os grupos na pontuação total do questionário XI-5-PT e domínios do questionário OHIP-14-PT e pontuação total	194
3.2.3.14. Percentagem de distribuição de pacientes de acordo com a variação na pontuação total do questionário XI-5-PT e OHIP-14-PT e seus domínios	195
3.2.4. Comparação de diferentes parâmetros orais e demográficos com a xerostomia e qualidade de vida	196
3.2.4.1. Regressão linear entre parâmetros orais e idade	196
3.2.4.2. Correlação Ponto biserial entre necessidade de tratamento periodontal e idade	197
3.2.4.3. Correlação Ponto biserial entre a existência de Prótese Parcial Removível e idade	198
3.2.4.4. Valores de correlação de parâmetros orais e idade com a Pergunta Global e Questionário XI-5-PT.....	199
3.2.4.5. Valores de correlação de parâmetros orais e idade com questionário ODMQ.....	200
3.2.4.6. Valores de correlação entre parâmetros orais e idade com as perguntas do questionário OHIP-14-PT	201
3.2.4.7. Valores de correlação entre parâmetros orais e idade com os domínios e a pontuação total do questionário OHIP-14-PT	202

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.4.8. Modelo univariado entre fluxos, parâmetros demográficos e pontuações totais dos inquéritos (significância)	203
3.2.4.9. Correlação entre as pontuações totais dos questionários	204
3.2.5. Parâmetros salivares de Xeros® e CPC	205
3.2.5.1. Variação do pH salivar.....	205
3.2.5.2. Tempo de exposição a pH inferior a 4,5	206
3.2.5.3. Tempo de exposição a pH inferior a 4,5 de acordo com a capacidade tampão e grupo	207
3.2.5.4. Correlação entre tempo e capacidade tampão.....	208
3.2.5.5. pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto	208
3.2.5.6. Fluxo salivar estimulado mecanicamente e quimicamente pelo grupo Xeros® e CPC	209
3.2.5.7. Secreção salivar nos dois grupos	210
3.2.5.7. Débito salivar	211
3.3. Discussão.....	212
CAPÍTULO IV	234
EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE SECREÇÃO SALIVAR NA MICRODUREZA E SUPERFÍCIE DO ESMALTE: ESTUDO <i>IN VITRO</i>.....	234
4.1. Materiais e Métodos	236
4.1.1. Identificação do projeto	236
4.1.2. Contextualização da linha de investigação	236
4.1.3. Desenho do estudo	236
4.1.4. Reagentes	237
4.1.5. Amostras	238
4.1.6. Procedimento experimental	238
4.1.6.1. Preparação das amostras	238
4.1.6.2. Preparação de saliva com pH controlado.....	240
4.1.6.3. Leitura de microdureza inicial	241
4.1.6.4. Simulação das condições intraorais	242
4.1.6.5. Aplicação do estímulo erosivo.....	243
4.1.6.6. Leitura de microdureza final.....	246
4.1.7. Desfechos	246
4.1.8. Dimensão da amostra	246
4.1.9. Aleatorização	246
4.1.10. Análise estatística	246
4.2. Resultados	248
4.2.1 Obtenção do pool salivar	248
4.2.2. Preparação das soluções erosivas.....	248
4.2.3. Aplicação do estímulo erosivo	248
4.2.4. Teste de microdureza- método de <i>Knoop</i>	249
4.2.5. Valores de microdureza de <i>Knoop</i> absolutos, variação e percentagem	250
4.2.6. Valores de microdureza de <i>Knoop</i> antes e após a intervenção	251
4.2.7. Valores médios da diferença entre os valores de microdureza de <i>Knoop</i> antes e após a intervenção.....	252

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

4.2.8. Valores em percentagem do valor final de Microdureza de <i>Knoop</i> nos três grupos	253
4.3 Discussão.....	254
CAPITULO V	258
CONCLUSÃO.....	258
CAPITULO VI.....	266
BIBLIOGRAFIA.....	266
APÊNDICE I.....	346
INDICE DE FIGURAS E TABELAS	347
APÊNDICE II.....	354
LISTA DE ABREVIATURAS.....	355

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

A saliva é um fluido aquoso com uma função fundamental nos processos de mastigação, digestão e proteção do corpo. É um líquido produzido num volume considerável tendo em conta a sua proporção face ao peso corporal, sendo a sua produção controlada quase exclusivamente pelo sistema nervoso autónomo(Holsinger et al., 2007).

A produção salivar é realizada nas glândulas salivares que podem ser classificadas em dois grupos: *major* e *minor*. Estas apresentam características anatómicas e morfológicas distintas e produzem saliva com diferentes propriedades: saliva mucosa, viscosa e rica em mucinas que têm na sua estrutura proteínas glicosiladas, as quais cobrem as superfícies da cavidade oral(Turner, 2016; Zalewska et al., 2000) ; e saliva serosa, mais fluida e rica em eletrólitos e proteínas de natureza diversa(Turner, 2016).

É a saliva mucosa que facilita o mecanismo da mastigação devido à sua ação lubrificante, ajudando a formar o bolo alimentar e permitindo uma fácil deglutição. Em simultâneo, a presença de enzimas como a amilase ou a lipase salivar inicia o processo de digestão(Mamta et al., 2013).

A fala também é uma função dependente da presença de um volume adequado de saliva na cavidade oral para ser realizada de forma apropriada(Mamta et al., 2013).

As propriedades antibacterianas da saliva relacionam-se com os seus variados constituintes orgânicos protetores. A imunoglobulina A secretória, por exemplo, forma um complexo que atua contra vírus e bactérias. As lisozimas atuam sobre bactérias provocando a sua agregação e degradação das suas paredes celulares. O crescimento bacteriano também é inibido pela presença de lactoferrina que impede que o ferro seja utilizado pelas mesmas(Holsinger et al., 2007).

Além do seu papel protetor contra traumas físicos, devido ao seu efeito lubrificante, a saliva também defende o organismo ao diluir substâncias nocivas(Islas-

Granillo et al., 2014). A sua capacidade tampão neutraliza a acidez do suco gástrico, protegendo a cavidade oral e o esófago(Islas-Granillo et al., 2014).

Com todas estas funções é possível concluir que a saliva é uma solução extremamente importante na homeostasia do corpo humano, sendo que alterações na sua composição e/ou volume podem levar a complicações como: distúrbios alimentares, infeções recorrentes (como candidíase e mucosite) e cárie dentária(Islas-Granillo et al., 2014; Turner, 2016) levando, necessariamente, a uma diminuição na qualidade de vida.

Devido a esta ligação entre a qualidade de vida e a hipossaliva, o estudo de como se relacionam é um dos focos desta tese, sendo que iremos incidir numa patologia caracterizada pela diminuição do fluxo salivar, a Síndrome de Sjögren (SS).

A SS foi descrita pela primeira vez em 1933 pelo médico sueco Henrik Sjögren, e é considerada como uma doença crónica autoimune(Seror et al., 2010), caracterizada por infiltração linfocitária T CD4⁺ nas glândulas exócrinas e por hiper-reatividade de linfócitos B evidenciado pela presença de anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e fator reumatoide.

É uma das 3 doenças autoimunes mais prevalentes com percentagens tão altas como 3% nalguns países(Patel et al., 2014), afetando nove vezes mais o género feminino a partir dos 55 anos do que o género masculino(Barone et al., 2015). Segundo os critérios mais atuais (*International Classification Criteria*), esta síndrome pode ser dividida em primária, se surgir isoladamente, ou secundária (Goules et al., 2014), quando se apresenta como consequência de outras patologias sistémicas como o lúpus eritematoso, artrite reumatoide ou esclerose sistémica (Baldini et al., 2008; Barone et al., 2015).

Esta síndrome apresenta uma grande diversidade de manifestações clínicas que, ao não se apresentarem simultaneamente, leva a que os pacientes que sofrem

desta doença apresentem sintomas que inicialmente parecem não estar relacionados o que leva à impossibilidade de obter um diagnóstico preciso (Meiners et al., 2014).

Esta dificuldade e demora no diagnóstico da doença levou à necessidade de desenvolver um consenso que definisse os critérios a seguir (Vitali et al., 2002), uma vez que é fundamental que ocorra um diagnóstico e tratamento atempado da SS para prevenir as complicações associadas à doença. A SS é uma doença debilitante, com efeitos graves na qualidade de vida dos pacientes, a qual aliada ao facto de apresentar uma elevada prevalência e custos económicos para instituições governamentais, criou uma grande necessidade de ferramentas que permitam uma melhor caracterização e conhecimento para um diagnóstico precoce e desenvolvimento de um tratamento eficaz que reduza os seus sintomas e que permita uma diminuição da progressão da doença (Seror et al., 2010; Zero et al., 2016).

Assim, o desenvolvimento e utilização de questionários tem sido um dos métodos utilizados para a caracterização desta patologia através de *Patient Related Outcomes* (PROs). Não só é determinado se a abordagem terapêutica é eficaz, mas também qual o efeito que a patologia, e a própria abordagem terapêutica, poderá ter na qualidade de vida do paciente.

Neste trabalho, iremos proceder à tradução e validação de questionários que se focam na avaliação da qualidade de vida oral e da xerostomia/hipossalialia que afligem estes pacientes. Isto irá permitir não só a caracterização da relação da doença com a saúde oral, bem como a possibilidade de comparar uma população portuguesa com as de outros países.

Um dos principais sinais da SS consiste na hipossalialia/xerostomia manifestada por estes pacientes, a qual induz múltiplas consequências na cavidade oral, tais como aumento da prevalência de cárie, mucosites, úlceras orais, entre outras (Al-hashimi, 2007).

A erosão dentária é descrita como o processo de desgaste químico das estruturas dentárias, sem o envolvimento de bactérias, sendo que, recentemente, o seu significado foi reformulado para o “amolecimento” da superfície dentária e a consequente remoção dessa camada “amolecida” descrita como abrasão(Shellis et al., 2011). A sua etiologia é multifatorial, e as diferentes causas da doença estão agrupadas de acordo com a origem do ácido em intrínsecas ou extrínsecas(Gandara et al., 1999).

Das causas extrínsecas fazem parte, o consumo de bebidas ácidas (como por exemplo o sumo de laranja, limão e Coca-Cola®)(Hunter et al., 2003), alguns medicamentos como o ácido acetilsalicílico ou mesmo estimulantes gustativos de secreção salivar, entre outros(Amaechi et al., 2005). Estes produtos podem induzir o pH salivar a atingir valores inferiores ao pH de dissolução da hidroxiapatite(Hunter et al., 2003; Jensdottir et al., 2006; Tschoppe et al., 2010), podendo, deste modo, provocar efeitos significativos na superfície dentária(Jensdottir et al. 2006).

Atualmente, encontra-se bem estabelecido que a saliva é o fator biológico mais importante na prevenção da erosão dentária, não só devido à sua capacidade de atuar como fator protetor, pela diluição do ácido e tamponamento, mas também pelo papel importante que desempenha na formação da película adquirida do esmalte e na remineralização dentária(Moss, 1998; Tschoppe et al., 2010; Zandim et al., 2011). Pacientes com menor fluxo salivar incorrem num risco acrescido de desenvolver erosão dentária(Featherstone et al., 2006; Zandim et al., 2011), como após o exercício físico ou em outras situações de hipossalialia, como a Síndrome de Sjögren(Horswill et al., 2006), sendo que o aumento da sua secreção salivar pode resultar no aumento da sua capacidade tampão, através da diluição dos agentes erosivos e a sua remoção, fator frequentemente referido como importante na proteção da erosão dentária e favorecimento da remineralização(da Mata et al., 2009; Tschoppe et al., 2010). Como terapêutica para aumentar o fluxo salivar têm sido utilizados estimulantes ácidos ou estimulantes gustativos não farmacológicos da secreção salivar (EGSS) de venda livre(Davies, 2000; Gómez-Moreno et al., 2014), que devido à sua natureza podem possuir um potencial erosivo intrínseco(da Mata et al., 2009;

Featherstone et al., 2006; Gambon et al., 2007). Devido a este potencial erosivo torna-se necessário conhecer qual o ácido utilizado, mais forte ou fraco, e a possibilidade de incorporar na sua constituição outros elementos, como o flúor, que possam reduzir este potencial.

De modo a reduzir eventuais efeitos erosivos na superfície dentária, foi lançado no mercado um novo EGSS que possui um ácido fraco e flúor na sua composição (da Mata et al., 2009; da Silva Marques et al., 2011). Apesar de existir plausibilidade biológica para este efeito protetor do flúor contido no novo EGSS (Browne et al., 2005; García-Godoy et al., 2008; González-Cabezas, 2010; Lynch et al., 2004), existem poucos estudos na literatura que o avaliem (Cruz et al., 2014).

Nesta Introdução iremos então proceder à caracterização da saliva desde a sua produção, funções e patologias que fazem diminuir o seu fluxo e composição, como o Síndrome de Sjögren, que apresenta sinais e sintomas múltiplos, entre os quais a hipossalialia/xerostomia que torna a erosão dentária um fator de risco nesta população.

1.1. SALIVA E HIPOSSIALIA – PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO, FUNÇÕES E PATOLOGIA

A hipossialia é o tema central desta tese e, por esse motivo, começar-se-á por descrever de forma resumida o processo de produção salivar, qual a sua composição orgânica e inorgânica. Ao analisar cada um dos seus constituintes ganhar-se-á uma maior apreciação pelo vasto leque de funções da saliva para melhor compreender a extensa lista de consequências que a hipossialia pode induzir.

1.1.1. Sistema salivar

O sistema salivar é responsável pela produção de saliva sendo constituído pelas glândulas salivares *major*, parótida, submandibular e sublingual, as quais são estruturas capsuladas localizadas no exterior da cavidade oral responsáveis por 95% da saliva secretada. Os restantes 5% são produzidos por centenas de glândulas *minor*, espalhadas pela mucosa oral, estando agrupadas, consoante a sua localização, em labiais, linguais, palatinas, bucais, glossopalatinas e retromolares (Humphrey et al., 2001; Sonesson, 2011).

1.1.1.1. Glândulas salivares *major*

A mais volumosa das glândulas *major* é a glândula parótida. Esta possui a forma de pirâmide triangular, pesando aproximadamente 25 gramas. A glândula encontra-se dividida em dois lobos principais separados por uma fáscia fibrosa, atravessada pelo nervo facial, pela veia jugular externa e pelas veias parotidianas. A sua superfície é lobulada com uma coloração cinzento-amarelada. Está localizada na loca parotidiana, limitada anteriormente pela margem posterior do ramo ascendente da mandíbula e articulação temporo-mandibular, posteriormente pelo processo mastoide do osso temporal e limite anterior do músculo esterno-cleido-mastoideu, superiormente pelo canal auditivo externo e inferiormente por uma linha que se

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

estende da margem inferior da mandíbula até à porção anterior do músculo esternocleido-mastoideu.

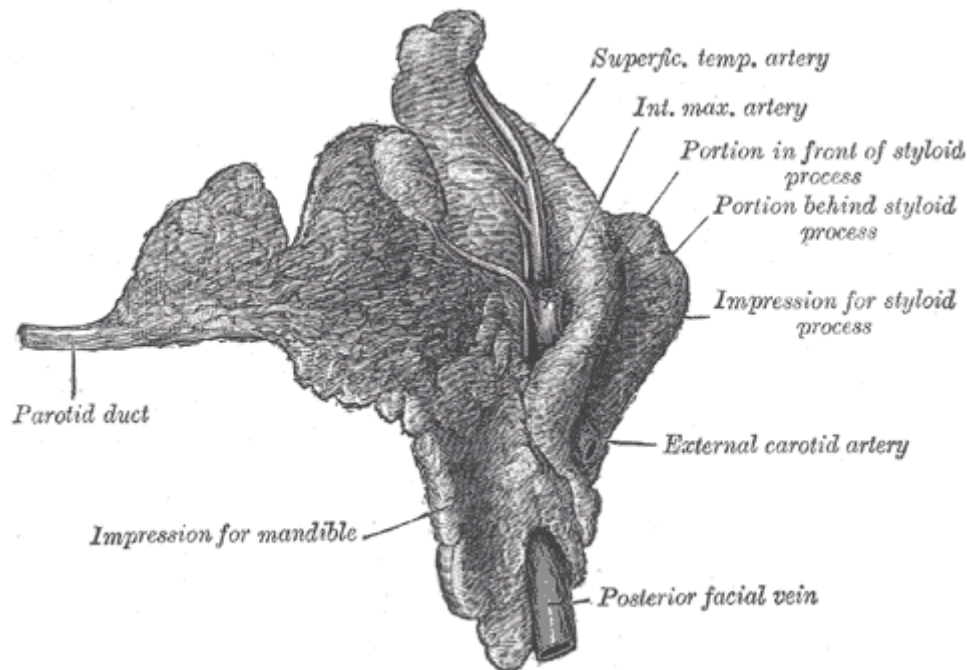


Figura 1 – Desenho anatómico de uma glândula parótida humana retirado de Gray's Anatomy(Gray et al., 2000).

A vascularização arterial está a cargo da artéria carótida externa enquanto que o suprimento venoso é realizado pela veia jugular externa. O nervo aurículo-temporal, o plexo cervical e os nervos simpáticos são responsáveis pela sua inervação. A saliva produzida no seu interior é encaminhada para o ducto parotídeo, com 4cm de comprimento e 3mm de largura, que se destaca da glândula na sua margem anterior e percorre superficialmente o músculo masséter. Um cm adiante da margem anterior deste descreve uma curva medial, perfurando o músculo bucinador e emergindo na cavidade oral ao nível do primeiro molar superior (Standring, 2008).

A segunda glândula *major* mais volumosa é a glândula submandibular. Esta pesa 7 gramas e possui forma de amêndoa com coloração rosada. Localiza-se na loca submandibular, na face medial do corpo mandibular. Da glândula destaca-se um processo anterior que passa superiormente ao músculo milohioide, terminando na

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

porção posterior da glândula sublingual. A sua vascularização é feita por ramos colaterais das artérias facial e submentoniana e pela veia facial. O nervo lingual é responsável pela sua inervação. A saliva produzida nesta glândula é encaminhada para a cavidade oral pelos ductos submandibulares localizados lateralmente ao freio da língua(Standring, 2008).

A última das glândulas salivares major é a glândula sublingual que, pesando apenas 3 gramas, se localiza na face posterior do corpo da mandíbula em proximidade com o freio lingual. A irrigação desta glândula está a cargo das artérias sublinguais que depois originam veias linguais profundas e raninas, responsáveis pela drenagem venosa(Standring, 2008).

O ducto sublingual faz um percurso paralelo ao ducto submandibular abrindo-se lateralmente a este no pavimento lingual.

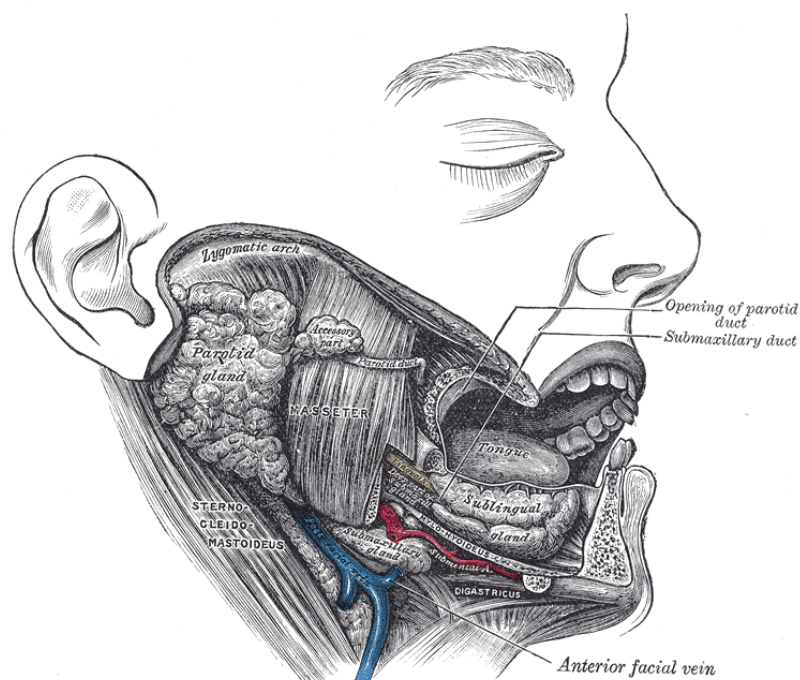


Figura 2 - Glândula submandibular e sublingual retirado de Gray's Anatomy(Gray et al., 2000).

1.1.1.2. Glândulas salivares *minor*

As glândulas salivares *minor*, apesar da sua pequena expressão no volume de saliva produzida, são extremamente importantes e encontram-se localizadas na submucosa, entre as fibras musculares, agrupadas em estruturas formadas por células mucosas acinares e células semilunares serosas ou seromucosas. O seu sistema tubular, composto por ductos intercalados, intralobulares e excretores abre diretamente na cavidade (Hand et al., 1999). Estas glândulas encontram-se dispersas por toda a mucosa oral sendo denominadas de acordo com a sua localização: bucais e labiais quando presentes na bochecha e lábios, palatinas nos palatos mole e duro, glossopalatinas rodeando as amígdalas palatinas e linguais nas várias regiões da língua (Standring, 2008).

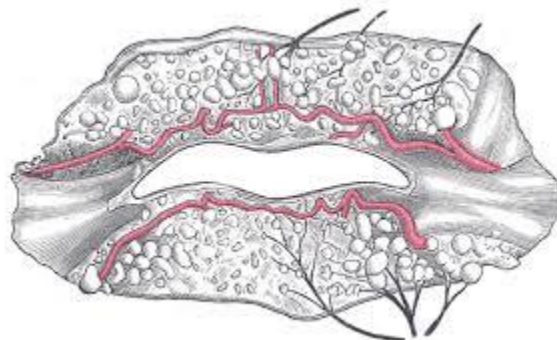


Figura 3 - Glândulas labiais retirado de Gray's Anatomy (Gray et al., 2000).

1.1.3. Controlo salivar

As células exócrinas salivares, ao contrário das células endócrinas, estão envolvidas em dois processos celulares diferentes, mas integrados, nomeadamente a produção de fluido excretor (água e eletrólitos) e a secreção de proteínas por exocitose. Estes dois processos são controlados pelo sistema nervoso autónomo. As fibras simpáticas têm origem nas fibras preganglionares com origem nas vertebrae torácicas T1 a T4 que terminam no gânglio simpático superior, de onde se originam

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

as fibras pós ganglionares que terminam nas glândulas efetoras. A inervação parassimpática, por sua vez, é realizada por fibras associadas aos pares cranianos facial e glossofaríngeo nomeadamente no núcleo solitário do tronco encefálico(Holmberg et al., 2014; Standring, 2008). A ativação destas vias pode ocorrer por um grande número de fatores: contração das células mioepiteliais e aumento de atividade acinar, como também estímulos sensoriais - visão, olfato, ou outras reguladas nos centros superiores do cérebro como a antecipação psicológica de uma refeição, mastigação e finalmente presença de comida na cavidade oral(Hector et al., 1999; Pedersen et al., 2002; Proctor et al., 2007).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

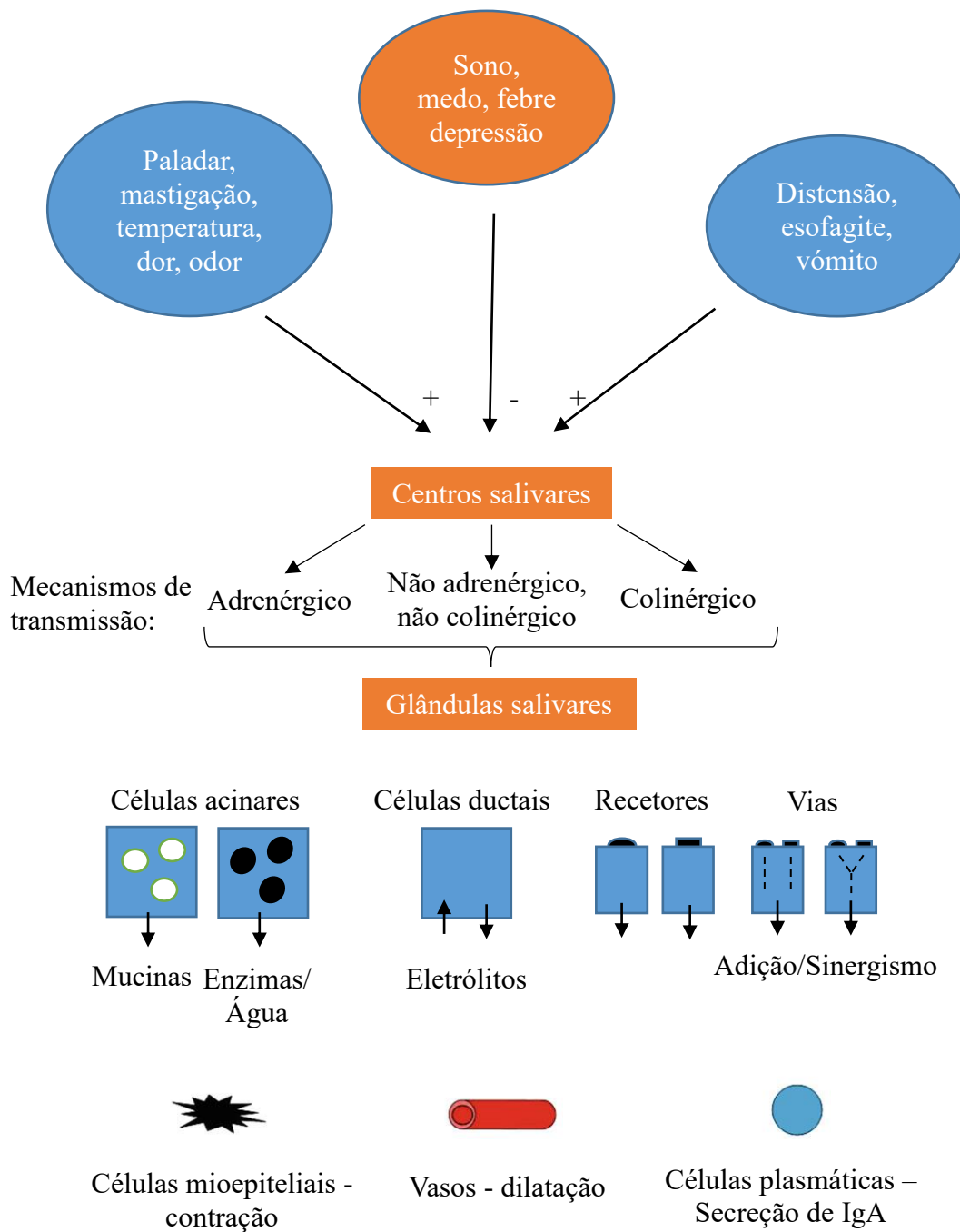


Figura 4 – Esquema representando os estímulos aferentes e eferentes e sua influência nas glândulas salivares adaptado de Ekström et al.(Ekström et al., 2012).

Todos os processos fisiológicos inerentes ao consumo de alimentos são efetivamente o estímulo mais forte para desencadear a secreção salivar (Pedersen et al., 2002). Um variado grupo de recetores são ativados em resposta à ingestão de

alimentos: recetores gustativos, mecanorreceptores, nociceptores, e recetores olfativos(Hector et al., 1999; Proctor et al., 2007). Todos os cinco sabores (salgado, doce, amargo, ácido e umami) provocam a secreção reflexa gustativa. Estes sabores são identificados na cavidade oral por intermédio das papilas gustativas localizadas na língua. Estes recetores são especializados tanto em tipo de sabor detetado como também na sua localização. O sabor salgado é particularmente detetado no vértice da língua e o amargo no dorso da língua, ao passo que as sensações de doce e salgado são detetadas, para além da língua, noutras regiões como no palato mole, epiglote, esófago e nasofaringe, que também contém áreas de paladar(Ekström et al., 2012).

Por outro lado, a mastigação estimula os mecanorreceptores dos ligamentos periodontais e do tecido mucoso gengival(Hector et al., 1999; Proctor et al., 2007).

Finalmente, os recetores olfativos também estão envolvidos na estimulação salivar. Localizados na placa cribiforme no teto da cavidade nasal, são suscetíveis a moléculas voláteis presentes no fluxo de ar proveniente da cavidade oral ou da faringe. Os recetores olfativos não são apenas estimulados pelas moléculas odoríferas presentes no fluxo de ar mas também pelas moléculas presentes no sangue que conseguem atravessar a paredes dos capilares desta região, caracterizada por um grande suprimento sanguíneo(Ekström et al., 2012).

Outros tipos de recetores ativados são, por exemplo, os nociceptores (ex: alimentos picantes) e os recetores térmicos que também influenciam o fluxo salivar(Dawes et al., 2000). Além destes, os pacientes que sofrem de refluxo gastroesofágico crónico apresentam um aumento do fluxo salivar em resposta ao ácido que atinge as camadas musculares do esófago(Shafik et al., 2005).

Além dos centros salivares do tronco encefálico, também centros superiores do cérebro atuam na regulação do fluxo salivar. Estes centros superiores exercem ação tanto excitatória (glutamato) como inibitória (ácido aminobutírico) nos centros

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

salivares. A influência inibitória é ilustrada pela redução do fluxo de saliva associada à depressão, febre, sono e stress emocional(Ekström et al., 2012).

A atividade parassimpática atua principalmente sobre a glândula parótida e está sempre presente até um certo grau levando à vasodilatação e produção de saliva aquosa com um pequeno conteúdo de glicoproteínas(Ekström et al., 2012). A estimulação simpática é intermitente levando à vasoconstrição e a um fluxo mais reduzido com um grande conteúdo de glicoproteínas altamente viscosas estando mais associada às glândulas submandibular e sublingual(Mese et al., 2007).

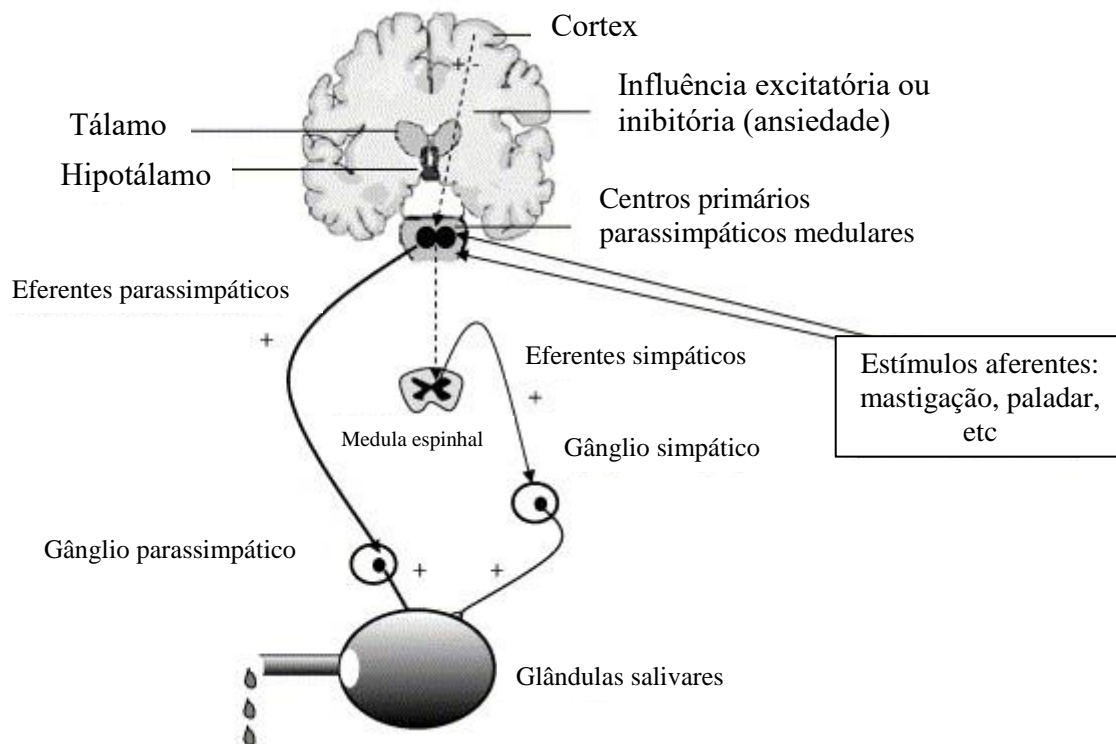


Figura 5 - Secreção salivar reflexa. Os estímulos aferentes são integrados nos centros salivares do tronco encefálico. Nervos eferentes parassimpáticos conduzem o sinal para as glândulas salivares via gânglios parassimpáticos próximos da glândula alvo. Adaptado de Proctor et al(Proctor et al., 2007).

1.1.1.3.1. Regulação do fluxo salivar

A regulação do fluxo salivar através do sistema nervoso autónomo é realizada através de uma sequência coordenada de transdução de sinal e sinalizações intracelulares. Estes incluem a ativação dos recetores localizados na membrana basal associada à transdução de sinal ativada por neurotransmissores, produção de segundos mensageiros intracelulares e ação das vias fisiológicas celulares(Ambudkar, 2000).

Para melhor entender este processo é útil dividi-lo em: ação dos recetores membranares, proteínas regulatórias, mensageiros intracelulares ou segundos mensageiros e efetores(Hersey et al., 1990).

Os recetores membranares são proteínas que se unem a ligandos extracelulares que atuam como primeiros mensageiros (acetilcolina, noradrenalina, substância P). Os mensageiros intracelulares são iões como o cálcio, nucleótidos cíclicos (adenosina monofosfato cíclica 3', 5' (AMPc) ou produtos fosfolipídicos como o inositol trifosfato 1,4,5 (IP3) e diacilglicerol (DAG)) que transmitem o sinal da membrana plasmática para o interior da célula(Fujita-Yoshigaki et al., 1998; Proctor et al., 2007). Estes mensageiros intracelulares ativam direta ou indiretamente sistemas celulares como quinases, fosfatases, ATPases, e canais iónicos específicos, entre outros(Hancock, 2017). Após ativação da secreção proteica, por exemplo, as proteínas reguladoras nos grânulos zimógenos são fosforiladas, o que resulta na sua migração, acoplamento e fusão com a membrana plasmática e consequente exocitose(Ishikawa et al., 2006). No caso da secreção fluídica o resultado final é a translocação de água, sódio, cloreto e outras substâncias osmoticamente ativas para o lúmen acinar e ductal(Ishikawa et al., 2006; Mese et al., 2007).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

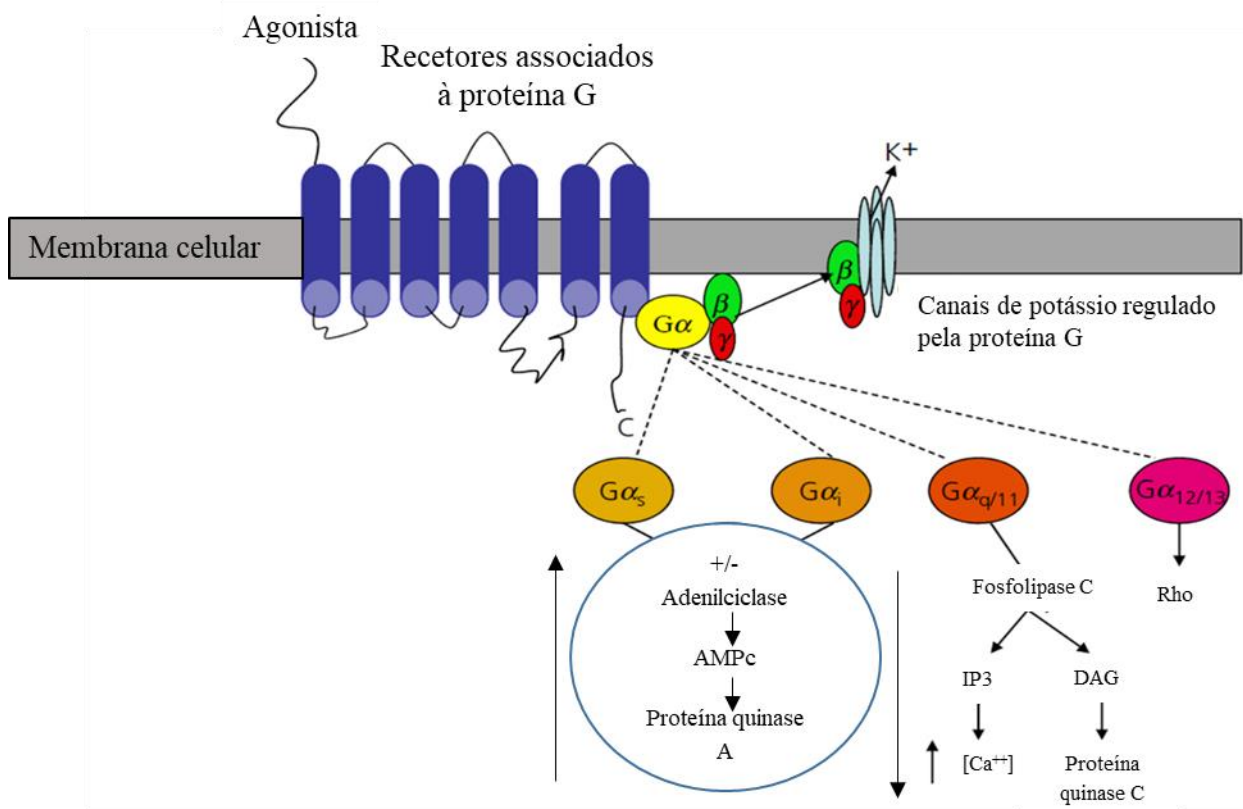


Figura 6 - Diagrama da cascata da sinalização da proteína G. A ativação da proteína G leva à ativação da adenilciclase e/ou fosfolipase C(Sladek et al., 2012).

1.1.4. Produção salivar

Como já referido anteriormente a secreção salivar é realizada nas glândulas salivares sob o controlo do sistema nervoso autónomo sendo que ocorre por fases. Numa primeira fase (Fase 1) temos a secreção fluídica nos ácinos que depois é modificada nos ductos salivares (Fase 2) e em paralelo existe a secreção proteica(Catalán et al., 2009; Lee et al., 2012).

1.1.4.1. Secreção fluídica

1.1.4.1.1. Secreção de saliva primária

O ritmo de secreção salivar para a cavidade oral é dependente da velocidade de formação de saliva primária pelos ácinos glandulares(Catalán et al., 2009). Este fluido é semelhante ao plasma sanguíneo sendo formado a partir do líquido intersticial(Melvin et al., 2005). A membrana plasmática dos ácinos é permeável a substâncias lipossolúveis mas pouco permeável a água e menos a iões(Catalán et al., 2009). Por conseguinte, a passagem de eletrólitos e água é controlada por sistemas de transporte membranar específicos aquando da sua ativação(Catalán et al., 2014). É de referir ainda que as *tight junctions* que separam o fluido do lúmen do fluido intersticial permitem a passagem de água e catiões como o ião sódio(Baker, 2016).

No seu estado basal as células acinares perdem potássio para o interstício e cloreto para o lúmen(Catalán et al., 2009; Melvin et al., 2005). A presença de cloreto no lúmen vai atrair o sódio do interstício, através de *tight junctions*, neutralizando a sua carga(Baker, 2016; Melvin et al., 2005). O aumento de concentração no lúmen provocada por este fenómeno vai resultar na passagem de água para o seu interior na tentativa de preservar a sua osmolaridade através dos canais aquaporina 5, o principal canal de água na membrana luminal(Kawedia et al., 2007).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Após ativação dos recetores por agonistas extracelulares existe um aumento rápido do cálcio citosólico vindo do seu local de armazenamento, o retículo endoplasmático(Ambudkar, 2014). Este cálcio vai ativar canais cálcio-dependentes K^+ e Cl^- na membrana basolateral (a mais próxima dos vasos sanguíneos) e luminal(Baker, 2016; Melvin et al., 2005). O canal cálcio dependente da membrana basolateral vai dar passagem ao potássio saindo este do citosol para o fluido intersticial enquanto que o recetor na membrana luminal vai dar passagem ao cloreto do citosol para o lúmen acinar(Baker, 2016). Isto vai resultar numa diminuição da concentração intracelular de potássio e cloreto criando um diferencial elétrico trans-epitelial e provocando a saída de água para o lúmen diminuindo o volume da célula em segundos(Baker, 2016; Melvin et al., 2005).

Nesta altura o lúmen acinar eletronegativo, pela presença de cloreto, vai causar a passagem de iões sódio intersticial pelas *tight junctions* para obter electro neutralidade no lúmen(Baker, 2016; Kawedia et al., 2007).

Os valores citosólico de todos estes intervenientes serão posteriormente repostos por uma serie de processos.

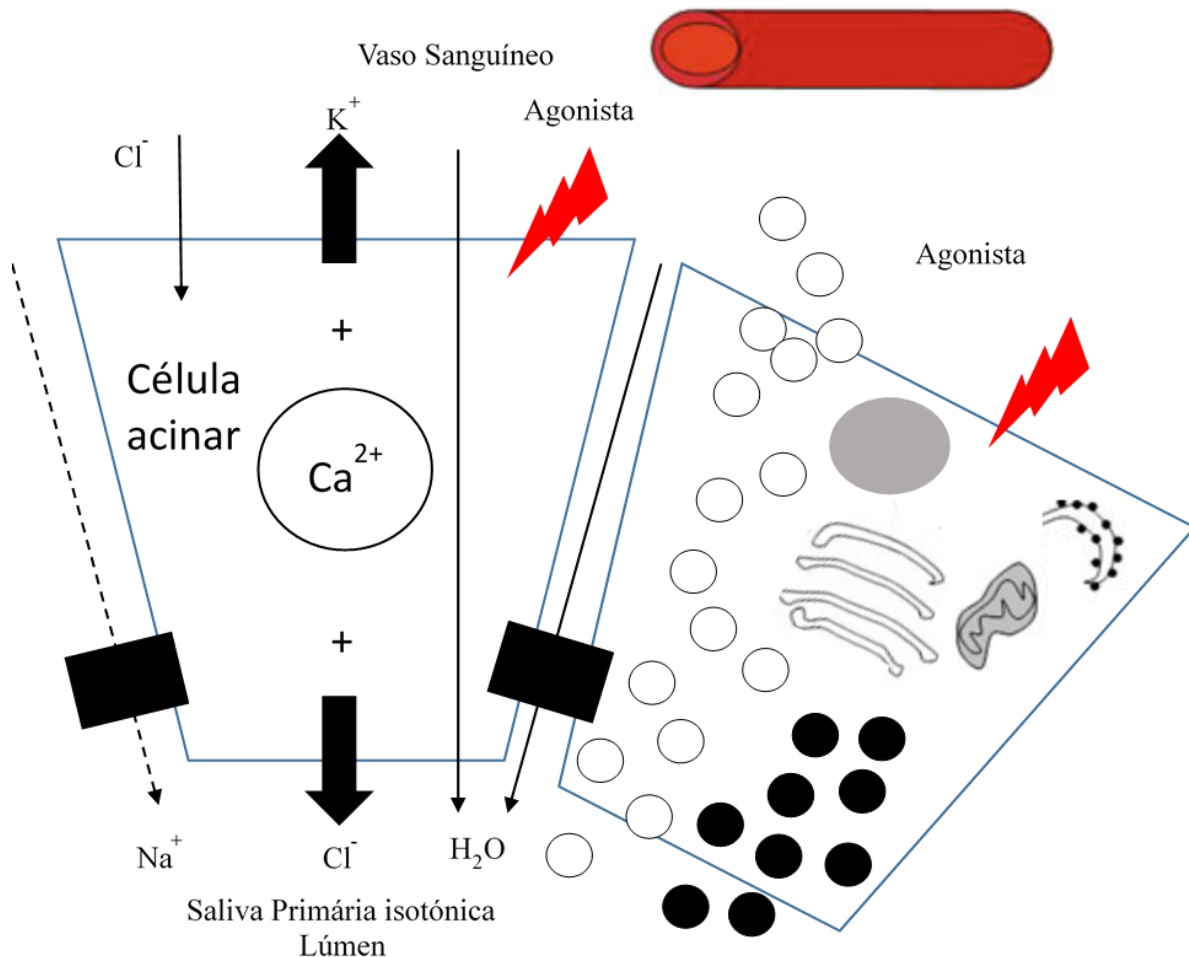


Figura 7 - Secreção de água e proteínas na secreção primária. A ativação dos recetores membranares leva à saída de K^+ para o sangue e Cl^- para o lúmen. Este aumento de eletronegatividade leva à passagem de Na^+ intersticial e H_2O para o lúmen levando a um encolhimento da célula acinar.

1.1.4.1.2. Modificação nos ductos salivares

Ao longo do seu trajeto, desde o lúmen acinar até à cavidade oral, a saliva vai sofrendo modificações passando de um fluido primário semelhante ao plasma sanguíneo à saliva propriamente dita.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

O controlo deste processo parte novamente do sistema nervoso autónomo. A estimulação de agonistas muscarínicos e $\alpha 1$ adrenérgicos leva a um aumento do cálcio intracelular, à semelhança do que ocorre na célula acinar. No entanto, ao contrário do epitélio acinar, as *tight junctions* do sistema tubular apresentam uma baixa permeabilidade iónica(Baker, 2016). À medida que o fluido primário passa pelo sistema tubular vai sofrendo reabsorção de sódio e cloreto por troca com potássio e bicarbonato não ocorrendo reabsorção de água(Ekström et al., 2012). A saliva fica agora hipotónica pois o ritmo de absorção de sódio e cloreto é maior que a excreção de bicarbonato e potássio(Ekström et al., 2012) embora este último se encontre em concentração 5 vezes superiores do que no sangue(Catalán et al., 2014).

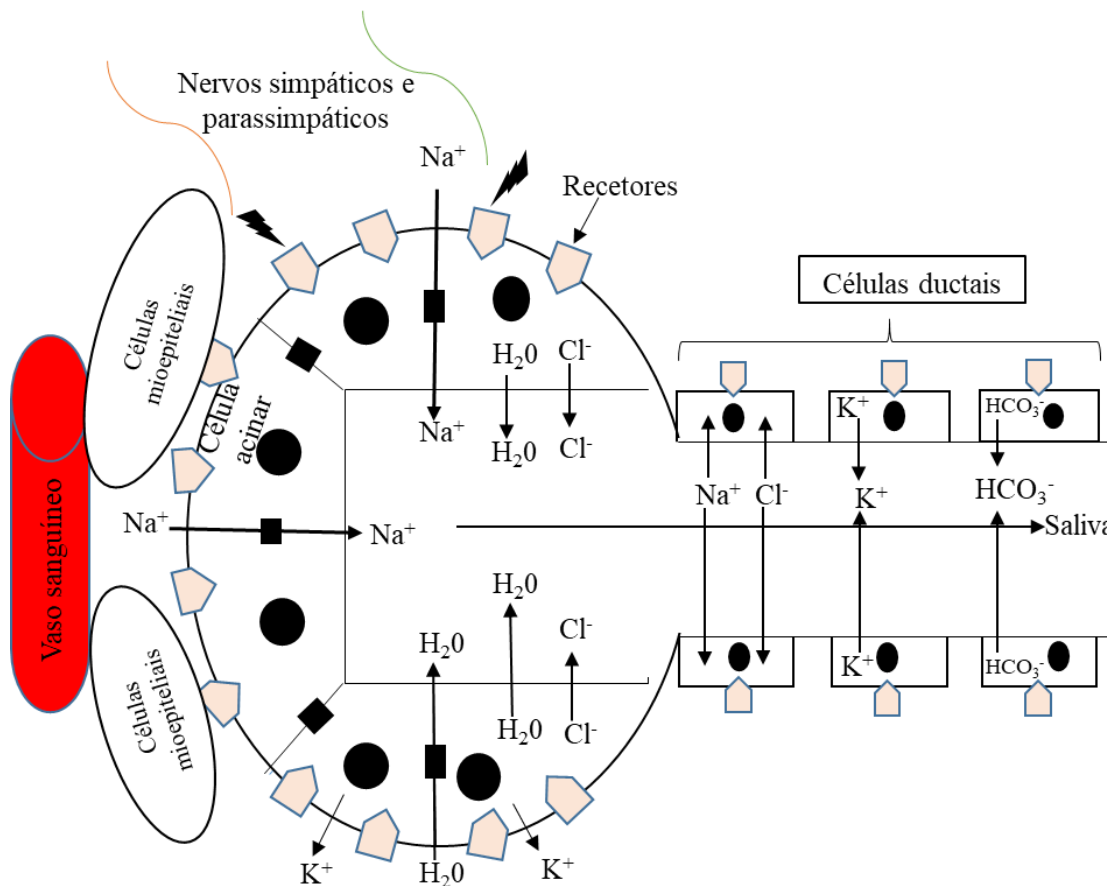


Figura 8 - Diagrama ilustrando o transporte de eletrólitos e água para os ácinos e ductos salivares(Villa et al., 2016).

A modificação da saliva ocorre desde os ductos estriados até aos ductos excretórios, embora os ductos estriados sejam os principais responsáveis. A reabsorção contínua de sódio traduz-se numa baixa concentração deste catião o que vai permitir que as papilas gustativas também identifiquem baixas concentrações de sal(Ekström et al., 2012).

1.1.4.2. Secreção proteica

Nas glândulas salivares a secreção proteica é realizada principalmente por exocitose através das células acinares(Proctor et al., 2014). Neste processo as macromoléculas são transportadas para o exterior da célula consumindo energia. Proteínas recém-formadas no ribossoma atravessam o retículo endoplasmático durante a sua translação sendo encaminhadas para o complexo de Golgi onde são modificadas, formando então grânulos que migram para locais particulares da célula na sua membrana apical libertando o seu conteúdo para o lúmen acinar(Turner et al., 2002).

1.1.5. Tipos de saliva

Após a sua produção nas glândulas salivares, a saliva obtida pode ser dividida em dois grandes grupos.

1.1.5.1. Saliva não estimulada

Como referido, a saliva não estimulada é produzida na ausência de estimulação exógena enquanto que a estimulada resulta da resposta a estimulação mecânica, farmacológica ou gustatória. Os valores normais de fluxo desta saliva são considerados superiores a 0,1 ml/min(Humphrey et al., 2001).

Nas células acinares, 85% das proteínas recém sintetizadas são armazenadas nos grânulos, que amadurecem e necessitam de receber sinalização extracelular para

migrarem para a porção apical da membrana durante a exocitose. Os restantes 15% são constantemente secretados sem ser necessária estimulação, devido à secreção fluídica contínua, providenciando um fornecimento permanente de saliva funcional para a cavidade oral(Gorr et al., 2005). A secreção não estimulada de proteínas é do tipo constitutivo(Gorr et al., 2005). A secreção constitutiva é a responsável por uma secreção contínua de várias proteínas sem quaisquer estímulos externos em curso.

1.1.5.2. Saliva estimulada

Na secreção estimulada os agonistas mais envolvidos nesta via são os β adrenérgicos induzindo a libertação de 70 a 80% do conteúdo proteico armazenado quando comparado com outras células secretórias(Gorr et al., 2005). Isto ocorre, como já referido, principalmente por estimulação beta adrenérgica com consequente formação de AMPc e proteína cinase C(Ekström et al., 2012). O valor normal desta saliva estimulada é superior a 0,2 ml/min(Humphrey et al., 2001).

1.1.6. Composição salivar e fatores que a influenciam

A saliva é composta por 99,5% de água, 0,32% de compostos orgânicos e 0,18% de material inorgânico. Estas percentagens traduzem-se numa larga variedade de eletrólitos, incluindo sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, e fosfatos bem como em compostos orgânicos como imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas, e produtos nitrogenados, como a ureia e amónia(Humphrey et al., 2001). Estes componentes, apesar de em concentrações baixas e variando com mudanças no fluxo, continuam a desempenhar funções importantes e podem ser agrupados de acordo com a mesma: (1) bicarbonatos, fosfatos, e ureia regulam o pH e a capacidade de tampão da saliva; (2) macromoléculas proteicas e mucinas servem para limpar, agregar, e / ou anexar microrganismos orais e contribuir para o metabolismo da placa dentária; (3) cálcio, fosfato, e proteínas para modular a desmineralização e remineralização; e (4) imunoglobulinas, proteínas e enzimas que proporcionam ação antibacteriana(Humphrey et al., 2001; Pedersen et al., 2002).

É importante de salientar que a saliva, como um produto biológico único, é um fluido cuja a ação é maior do que a soma dos seus componentes(Dowd, 1999). Isto ocorre em parte pelo facto dos constituintes salivares, particularmente as proteínas, serem multifuncionais e redundantes pois realizam funções semelhantes, mas de modo distinto(Ruhl, 2012).

1.1.6.1. Composição orgânica

Quando comparada com o plasma sanguíneo, a saliva apresenta uma baixa concentração proteica (2-3 g/L), mas que ainda assim é o seu principal constituinte apresentando uma grande variedade de proteínas com uma vasta pluralidade de funções(Hannig et al., 2005; Ruhl, 2012).

As proteínas ricas em prolina (PRP) podem ser agrupadas em três grupos: acídicas, básicas e glicosiladas e constituem 30, 23 e 17% de todas as proteínas salivares. Apresentam uma grande afinidade ao cálcio, estando envolvidas no seu transporte na saliva, prevenção da sialolitíase, inibição de formação de hidroxiapatite e cálculo dentário, e remineralização dos tecidos dentários(Stubbs et al., 1998).

A sua afinidade à hidroxiapatite resulta também numa atração à superfície dentária onde vai ser um dos constituintes da película adquirida(Levine et al., 2011). A película protege a integridade da estrutura dentária atuando como lubrificante atrasando a difusão de ácidos e como reservatório de flúor, cálcio e fosfato que são utilizados durante a remineralização(Levine et al., 2011).

Estas proteínas vão ainda ter uma forte ação como moduladores da flora oral devido a uma afinidade a recetores na superfície bacteriana, estando envolvidos na formação da placa bacteriana(Levine et al., 2011).

As cistatinas possuem a capacidade de inibir as protéases cistatina C dos microrganismos e vírus prevenindo a penetração e infeção dos tecidos pelos mesmos.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Estas podem também participar na formação da película adquirida e na inibição da formação de precipitado de fosfato de cálcio importante na prevenção do cálculo dentário (Baron et al., 1999; Lie et al., 2001; Oppenheim et al., 2007).

As estaterinas são pequenas proteínas sintetizadas e secretadas pela glândulas parótida e submandibular, apresentando também uma forte afinidade para superfícies dentárias, chegando a apresentar uma concentração baixa na saliva . Esta proteína é única no sentido de inibir tanto a precipitação de cálcio primária (espontânea), como secundária (crescimento de cristais) e por isso é fundamental na capacidade remineralizante da saliva humana(Oppenheim et al., 2007).

As histatinas por sua vez, secretadas pelas glândulas parótida e submandibular, inibem o crescimento de cristais e formação de cálculo dentário, a formação da película adquirida, inibindo também um grande grupo de proteases e toxinas bacterianas possuindo ainda atividade antifúngica(Murakami et al., 2002).

Todas estas ações apontam então para uma ação no equilíbrio da população microbiana da cavidade oral(Oppenheim et al., 2007).

A enzima digestiva mais prevalente na saliva é a amilase e é secretada principalmente pela glândula parótida(Oppenheim et al., 2007). Esta enzima vai provocar a hidrólise do amido formando 80% maltose e 20% glucose(Hannig et al., 2005). Ainda assim esta enzima é importante como ligando da hidroxiapatite na formação da placa adquirida e liga-se com alta afinidade com diferentes espécies de estreptococo e por isso intervém na modulação da microflora oral(Gong et al., 2000; Yao et al., 2003).

Finalmente, a amilase vai atuar sobre o amido que se adere às superfícies dentárias provocando uma lenta libertação de glucose que pode ter um papel importante na cárie dentária embora a evidência não seja ainda clara(Ahmadi-Motamayel et al., 2016; Weusmann et al., 2015).

Outro mecanismo de defesa salivar passa pela remoção de agentes que causam stress oxidativo no tecidos moles orais(Hannig et al., 2005). A família de proteínas responsável por isto pode ser dividida em dois grupos: peroxidase salivar (com origem nos ácinos salivares) e mieloperoxidase (com origem em leucócitos)(Hannig et al., 2005). Os iões resultantes destas reações (como Cl⁻) apresentam características antimicrobianas e anticancerígenas(Ihalin et al., 2006).

As proteínas salivares também desempenham uma função antimicrobiana pelo sequestro do ião ferro impedindo a sua utilização por outros micro-organismos. A lactoferrina é ainda fungicida, antiviral, anti-inflamatória e moduladora do sistema imunitário(Jenssen et al., 2009; Moslemi et al., 2015).

As lisozimas, do grupo das proteínas bacteriolíticas, destroem as membranas celulares *gram* positivas(Hannig et al., 2005) devido às suas fortes propriedades catiónicas, que são capazes de ativar autolisinas bacterianas(Hannig et al., 2005; Mamta et al., 2013).

A resistência à alteração do pH salivar, ou capacidade tampão, é uma das mais importantes funções das proteínas salivares sendo a anidrase carbónica a mais envolvida neste mecanismo(Hannig et al., 2005). Neste processo a proteína vai catalisar CO₂ e H₂O para H⁺ e HCO₃⁻.

Além disso esta proteína parece proteger a superfície dentária por outros mecanismos que não a regulação do pH e tamponamento. Participa ainda na remoção de ácido da película adquirida(Hannig et al., 2014).

A sua ação é muito importante então na prevenção da cárie dentária correlacionando-se negativamente com o índice de dentes cariados, perdidos ou obturados (CPO)(Kivelä et al., 1999).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

A lubrificação, digestão, formação do bolo alimentar, deglutição e várias interações com bactérias, fungos e vírus são funções desempenhadas por um único grupo de proteínas, as mucinas(Frenkel et al., 2015; Oppenheim et al., 2007).

Destas a sua principal função está relacionada com a proteção do epitélio de lesão mecânica e ataque microbiano. Elas aumentam as propriedades viscoelásticas da saliva facilitando a mastigação, deglutição, fala e protegendo os dentes de forças abrasivas(Oppenheim et al., 2007).

Além disso as mucinas também se agregam a determinados tipos de bactérias nomeadamente os estreptococos. Isto ocorre de duas formas. Primeiro ao agregar bactérias suspensas na saliva facilitam a sua remoção e segundo ao interagir com ligando específicos na superfície bacteriana elas são seletivamente removidas(Frenkel et al., 2015).

Além de sistemas antimicrobianos inatos, a saliva contém também como efetoras da imunidade adquirida, imunoglobulinas contra potenciais espécies patogênicas. A principal imunoglobulina (Ig) salivar secretada é a IgA a qual atua primariamente unindo-se a vírus, bactérias e fungos aglutinando-os, evitando a sua adesão aos tecidos dentários e facilitando a sua saída da cavidade oral pela deglutição(Brandtzaeg, 2007). Esta aglutinação também vai facilitar a sua fagocitose(Brandtzaeg, 2007; Fábíán et al., 2012).

Estas imunoglobulinas não só chegam à cavidade oral através da circulação sanguínea mas também são produzidas por células presentes nos ácinos glandulares e mesmo na mucosa oral(Fábíán et al., 2012)

Finalmente as glândulas salivares são conhecidas por ser um reservatório natural de fatores de crescimento e citoquinas. O Fator de crescimento epidérmico (*EGF*) bem como o Fator de transformação alfa (*TGF α*), são sintetizados e segregados para a saliva tendo sido identificados nas glândulas salivares(Kagami et

al., 2000). Estes vão estar envolvidos nos processos de cicatrização e manutenção dos tecidos salivares(Kagami et al., 2000).

1.1.6.2. Composição inorgânica

A saliva é um fluido aquoso (98%), apresentando uma concentração de material inorgânico na ordem dos 0,2 a 0,4% e como já referido podemos encontrar na sua composição iões com o sódio, potássio, cálcio, bicarbonato e fosfato(Mamta et al., 2013). O cálcio é o elemento inorgânico mais abundante encontrando-se em ainda maiores concentrações em condições como a sialolitíase(Schrøder et al., 2017).

O seu pH é ligeiramente ácido (6-7) podendo subir até a um pH de 8 com o aumento do fluxo salivar(Humphrey et al., 2001). Além do fluxo, o pH salivar depende não só das proteínas salivares como também dos iões bicarbonato e fosfato, que apresentam uma elevada capacidade tampão(Mamta et al., 2013).

Além do fosfato e bicarbonato outros iões encontram-se presentes na saliva para manter a sua hipotonicidade garantindo a sua capacidade de distinguir sabores(Humphrey et al., 2001). Iões como amónio, brómio, cobre, fluoreto, lítio, nitrato e magnésio são encontrados em baixa concentração na saliva.

Vários fatores podem alterar a sua composição iónica. Por exemplo o consumo de alimentos ácidos podem aumentar a secreção de sódio, cloretos e bicarbonato diminuindo a concentração de potássio e fosfato quando comparado com a saliva não estimulada(Jensdottir et al., 2006).

1.1.7. Fatores que influenciam a sua composição e fluxo

1.1.7.1. Variação circadiana

O fluxo salivar em repouso sofre alterações ao longo do dia. Este atinge o seu pico durante a tarde sendo mais baixo durante a manhã(Chang et al., 2017). O seu conteúdo proteico também segue este padrão diurno. Também a estação do ano influencia o fluxo sendo maior no Inverno que no Verão(Elishoov et al., 2008). Apenas uma pequena mudança da temperatura ambiente pode reduzir o fluxo salivar(Kariyawasam et al., 2005).

1.1.7.2. Hidratação

Uma diminuição do volume de água corporal provoca a diminuição ou mesmo paragem do fluxo salivar. Esta diminuição provoca boca seca e está envolvida no mecanismo da sede(Brunstrom et al., 2000).

1.1.7.3. *Stress* mental

Os fatores relacionados com o estilo de vida têm sido reconhecidos como importantes para saúde oral influenciando o fluxo salivar, composição salivar e biodisponibilidade de flúor(Bulthuis et al., 2018; Naumova et al., 2015).

Com a presença de stress mental existe uma diminuição do fluxo salivar associado a uma alteração do conteúdo proteico salivar(Bulthuis et al., 2018; Queiroz et al., 2002).

O fluxo salivar como já vimos envolve o sistema nervoso que aumenta a secreção de epinefrina e norepinefrina que atuam nos recetores adrenérgicos tendo

como consequência a diminuição do fluxo salivar como ocorre com o instinto de fuga ou luta(Queiroz et al., 2002).

Como consequência a existência de stress vai então provocar alterações quer na sua função imunitária bem como na suscetibilidade a infeções orais(Deinzer et al., 1999; Queiroz et al., 2002). Inclusive uma ligação entre a doença periodontal e o stress parece existir mas é difícil determinar esta ligação devido à dificuldade de desenvolver modelos animais satisfatórios(Goyal et al., 2013).

1.1.7.4. Fatores sensoriais

Em algumas espécies animais, como o cão, a visão de alimentos provou constituir um poderoso estímulo para a salivação. Isto ocorre não só devido à estimulação sensorial das glândulas salivares pela antecipação do ato de mastigação(Pangborn et al., 1979), mas também pela estimulação em múltiplos locais (trato intestinal, pâncreas, sistema renal e cardiovascular) que resultam numa cascata de processo fisiológicos mediados primariamente pelo sistema parassimpático ocorrendo segundos após à exposição dos alimentos(Mattes, 1997). Este estímulo pode resultar num aumento do fluxo salivar até 1,0 ml/min(M. Navazesh et al., 1982).

Os estímulos captados por estes recetores gustativos são enviados para o trato solitário a nível do tronco encefálico através dos nervos intermediário de Wrisberg, nervo glossofaríngeo e vago. Do trato solitário os estímulos são encaminhados para o córtex cerebral (área 43 de Brodman) para reconhecimento do sabor estando ainda associada ao ato reflexo pela sua ligação com os núcleos salivares(Pedersen et al., 2002; Standring, 2008).

Estes núcleos localizam-se na coluna autónoma dos núcleos do tronco encefálico organizando-se em núcleos salivar superior (ponte) e inferior (*medulla oblongata*) os quais possuem a origem das fibras autónomas que caminham com os nervos glossofaríngeo e intermediário de Wrisberg respetivamente. O nervo

glossofaríngeo vai então inervar as glândulas submandibulares e sublinguais e o nervo intermediário a glândula parótida(Standring, 2008).

Finalmente a existência de um reflexo olfativo nos humanos não conseguiu até hoje ser conclusivamente demonstrado(Palouzier-Paulignan et al., 2012). Os estudos realizados têm sido inconclusivos embora tenha vindo a verificar-se um aumento da pesquisa nesta área devido à utilização da saliva como ferramenta diagnóstico e por isso a necessidade de encontrar estimulantes salivares que não provoquem alteração na composição salivar(Peres et al., 2015).

1.1.7.5. Mastigação

O ato mastigatório vai aumentar a secreção salivar pela ativação dos mecanorreceptores no tecido periodontal os quais transmitem os impulsos através do nervo trigêmeo, o que provoca um aumento da secreção parassimpática ativando núcleos presentes no tronco encefálico(Pedersen et al., 2002).

O ato de mastigar, pela pressão que é realizada nos recetores e não pelo ritmo, pode aumentar até 5 vezes quando comparado com o fluxo salivar não estimulado(Dawes et al., 2004; Dodds et al., 2005; Mackie et al., 1990; Pedersen et al., 2002). Verifica-se ainda que a mastigação de comida eleva ainda mais o fluxo salivar do que uma pastilha de parafina o que mostra que o paladar tem um papel importante na estimulação e composição salivar(Mackie et al., 1990).

1.1.7.6. Idade

Com o envelhecimento as glândulas salivares vão sofrendo alterações, que ocorrem tanto nas glândulas salivares *minor* como *major*, existindo uma diminuição dos ácinos salivares resultando do aumento de tecido adiposo e fibrovascular(Ekström et al., 2012; Sreebny, 2000). Esta diminuição de tecido funcional sugere uma diminuição do fluxo salivar embora a literatura científica não

tenha ainda chegado a um consenso(Affoo et al., 2015; Smith et al., 2013; Streckfus et al., 2002). Esta variabilidade pode ser justificada através de diferentes metodologias, incluindo a idade dos indivíduos, os critérios de inclusão e exclusão, métodos de estimulação e duração de colheitas(Smith et al., 2013). Inclusive a ação do músculo masséter foi sugerida como uma hipótese que explica esta variabilidade(Lin et al., 2017).

A função da glândula parótida não parece significativamente diminuída com o envelhecimento o que pode significar que apesar de uma diminuição no fluxo salivar geral um individuo mantém capacidade de responder a estímulos terapêuticos e contrariar a hipossalialia(Affoo et al., 2015).

1.1.8. Funções salivares

1.1.8.1. Proteção da mucosa oral e cicatrização

A saliva desempenha um papel fundamental na proteção da mucosa oral. Este aspeto funcional está diretamente ligado às suas propriedades de lubrificação e reparação tecidular. Esta é obtida pela presença mucinas e glicoproteínas, já referidas anteriormente, as quais atuam durante a mastigação, fala e outros processos orais protegendo tanto os tecidos moles como duros. Isto é conseguido devido à sua estrutura que forma géis que funcionam como barreiras a ameaças físicas como por exemplo, evitando a entrada de microrganismos nocivos como bactérias e vírus(Mamta et al., 2013). A reparação tecidular é mediada pelos fatores de crescimento também já referidos anteriormente(Kagami et al., 2000) e por fatores de coagulação a níveis comparáveis com o plasma o que facilita e acelera a formação de trombina e a cicatrização dos tecidos(Mamta et al., 2013).

1.1.8.2. Controlo microbiano

A existência de um grande número de proteínas protetoras com funções específicas como as imunoglobulinas e inespecíficas como as lisozimas entre outras faz com que a saliva tenha grande influência no controlo microbiano da cavidade oral (Mamta et al., 2013).

Apesar de estas estarem presentes em baixas concentrações o facto de estarem localmente muito concentradas a nível da mucosa oral fá-las serem responsáveis pela sua proteção. Além disso as ações destas proteínas são sinérgicas e reforçadas por mediadores inflamatórios (Tenovuo, 2002). Algumas proteínas protetoras estão envolvidas principalmente na ativação do sistema imunológico como por exemplo a cistatina C e Hsp 70. A imunoglobulina A neutraliza bactérias, vírus e toxinas além de atuar como um agregante bacteriano inibindo a sua adesão aos tecidos orais (Mamta et al., 2013).

Outro mecanismo presente na cavidade oral é a produção de ozono por parte dos anticorpos (Wentworth et al., 2002).

Finalmente, um grande número de proteínas não imunológicas está presente na saliva com a lisozima, lactoferrina, peroxidase salivar e outras já referidas anteriormente.

1.1.8.3. Remineralização dentária

A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade física e química dos tecidos dentários ao modular os fenómenos de mineralização e remineralização (Humphrey et al., 2001). Os principais fatores que garantem a estabilidade da hidroxiapatite do esmalte são os níveis de cálcio, fosfato e flúor bem como o pH salivar (Banoczy et al., 2013; Mamta et al., 2013). Glicoproteínas de prolina

e tirosina presentes na saliva ajudam a manter a concentração de cálcio e fosfato pois evitam a sua precipitação(Levine et al., 2011; Mamta et al., 2013).

Estas glicoproteínas aliadas a outras já referidas anteriormente ajudam a formar a película adquirida que protege o dente e promove a sua remineralização(Cheaib et al., 2011). Finalmente, o flúor é fundamental na estabilidade dos tecidos minerais aquando da queda pontual de pH do biofilme(Mamta et al., 2013).

1.1.8.4. Tamponamento

A capacidade tampão da saliva deve-se principalmente à presença de iões como o ião bicarbonato, e acessoriamente pelos iões fosfato e proteínas, estas últimas com ação mais importante no fluxo salivar não estimulado.(Bardow et al., 2000).

O fluxo salivar também desempenha uma função essencial na capacidade tampão salivar uma vez que a sua diminuição leva a um aumento do risco de cárie e a uma diminuição da sua capacidade tampão(Fenoll-Palomares et al., 2004).

Finalmente, o biofilme também contribui para a eficácia do tamponamento. O número de bactérias, bem como a sua espessura aumenta exponencialmente a capacidade da saliva resistir a alterações de pH devido à produção de ureia e amônia resultantes do seu metabolismo(Nanci et al., 2013).

Todos estes sistemas atuam evitando a colonização de microrganismos patogénicos por criarem condições nocivas a estes e neutralizando os ácidos produzidos por microrganismos acidogénicos, protegendo os tecidos dentários e evitando a erosão dentária(Mamta et al., 2013).

1.1.8.5. Alimentação

Como já discutido anteriormente o sabor é um dos principais estimulantes do fluxo salivar e por sua vez a saliva é fundamental para o reconhecimento do sabor, uma vez que as partículas dos alimentos necessitam de estar em solução para que os recetores gustativos sejam ativados(Mamta et al., 2013). É a própria composição salivar que permite a identificação dos diferentes sabores através da hipotonicidade salivar quando comparada com o plasma(Humphrey et al., 2001; Pedersen et al., 2002). A perceção dos sabores depende também da presença de uma proteína chamada gustina (uma proteína contendo zinco) responsável pelo desenvolvimento das papilas gustativas (Stack et al., 2001).

Para além desta função química de reconhecimento de sabor, a saliva favorece a mastigação cobrindo os alimentos com mucina. Assim ficam protegidos os tecidos orais de possíveis danos mecânicos e também permite a agregação dos alimentos formando o bolo alimentar o que facilita a deglutição dos alimentos pelo esófago mais uma vez protegendo as mucosas(Mamta et al., 2013).

Na digestão dos alimentos por sua vez a sua ação é mais limitada. A digestão de ácidos gordos, proteínas e ácidos nucleicos é iniciada aqui mas estas enzimas são inativadas pelo pH ácido do estômago o que leva a que o seu período de ação seja curto(Mamta et al., 2013).

1.1.9. Patologia

1.1.9.1. Radioterapia da cabeça e pescoço

Uma opção de tratamento comum para cancros da cabeça e do pescoço é a radioterapia e todos os anos aumentam o número de pessoas afetadas por esta patologia.

Os tumores da cabeça e pescoço são classificados como o quinto tumor maligno mais comum a nível mundial(Grundmann et al., 2009). Após o diagnóstico, o tratamento padrão implica ressecção cirúrgica seguida de radioterapia. Devido ao posicionamento de diversos tumores orais, tecidos saudáveis, tais como as glândulas salivares, são muitas vezes expostos a esta radiação. Destas, a mais afetada é a glândula parótida devido à sua localização(Cheng et al., 2011). Doses tão baixas como 26 Gy podem resultar em vários efeitos colaterais secundários adversos, incluindo a xerostomia, dificuldade de deglutição (disfagia), desconforto oral, desnutrição, mucosite oral, alterações no paladar, e infeções orais(Cady, 2007; Hancock et al., 2003; Nguyen et al., 2007). A hipossalialia é a complicação mais comum de radioterapia para cancro de cabeça e pescoço(Dirix et al., 2006), o que pode induzir a uma diminuição significativa das funções referidas anteriormente o que por sua vez pode induzir uma diminuição da qualidade de vida(Dirix et al., 2006; Malouf et al., 2003; Trotti et al., 2003).

1.1.9.2. Disfunção salivar medicamentosa

Com o aumento da esperança média de vida, a disfunção salivar medicamentosa é uma condição cada vez mais prevalente na nossa sociedade o que a torna, por este motivo, uma das mais importantes condições médicas a identificar.

A hipossalialia é o sinal mais frequentemente associado a esta condição, por ser o efeito colateral de um grande número de medicamentos podendo atingir até 70% dos adultos que tomam algum tipo de medicação(Ciancio, 2004). Mais de 400 fármacos podem afetar o fluxo salivar sendo que de seguida iremos descrever brevemente algumas delas.

Anticolinérgicos e agentes anti muscarínicos são drogas com a capacidade de bloquear ou reduzir os efeitos produzidos pela acetilcolina no sistema nervoso central e periférico. São geralmente antagonistas competitivos reversíveis de um dos dois tipos de recetores de acetilcolina, e são classificados de acordo com o recetor que bloqueiam. A maioria dos agentes anticolinérgicos afetam os recetores muscarínicos da glândula salivar produzindo uma diminuição da secreção salivar(Wong, 2008).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Antidepressivos, tais como a fluoxetina, de ação serotoninérgica, têm a hipossalialia como um efeito colateral comum. A hipossalialia é também observada em outros tipos de antidepressivos e antipsicóticos, muitos dos quais são agentes anticolinérgicos(Wong, 2008). Dentro do grupo de diuréticos os da ansa e os poupadores de potássio são dignos de nota pois têm como as suas moléculas alvo os iões Na^+ , Cl^- e K^+ , pois estão presentes no processo de secreção de saliva(Guggenheimer et al., 2003; Nedersfors et al., 2004; Saini-Chohan et al., 2009).

Os fármacos anti hipertensores tais como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril e enalapril) podem causar a acumulação de mediador bradicinina o qual é responsável por um grande número de reações adversas. Até 8% dos pacientes que tomam captopril, enalapril e lisinopril, apresentam xerostomia(Grundmann et al., 2009).

Ansiolíticos, sedativos e opiáceos são, outro conjunto de fármacos, que podem provocar hipossalialia como efeito secundário em pacientes que estão a tomá-los cronicamente(Nathwani et al., 2008; Zaclikevis et al., 2009).

Alguns anti-histamínicos, particularmente os da primeira geração, como por exemplo, a desloratadina, possuem um efeito anti-muscarínico que pode levar à hipossalialia. Anti-histamínicos de segunda e terceira geração por seu lado antagonizam os recetores H_1 , sem qualquer afinidade especial para com os recetores muscarínicos diminuindo assim o efeito na secreção salivar (Elad et al., 2006; Howell et al., 2005).

Finalmente, agentes adrenérgicos podem induzir hipossalialia. A anfetamina e a metilenedioximetanfetamina (MDMA também conhecido como ecstasy) podem atuar diretamente ou indiretamente, sobre um certo número de recetores, incluindo os α_2 -adrenérgicos, os quais inibem a secreção salivar. Este efeito pode por vezes conduzir também a casos de periodontite aguda localizada ou gengivite ulcerativa necrosante (GUN) que têm sido associados com o consumo de MDMA. Esta condição pode ser

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

provocada pelo contacto direto entre o comprimido ácido e a mucosa oral, e a boca seca induzida por MDMA(Miranda-Rius et al., 2009).

Categoria do Fármaco	Exemplo
Anorexigénios	Fentermina, fendimetrazina
Ansiolíticos	Lorazepan, diazepam
Anticolinérgicos	Diciclomina, mepenzolate
Anticonvulsivantes	Gabapentina
Antidepressivos	
Tricíclicos	Amitriplina, imipramine, doxepina
Inibidores da serotonina	Sertralina, paroxetine, fluoxetina
Antieméticos	Meclizina, bucilzina
Anti-histamínicos	Fexofenadina, azelastina, loratadina
Anti-hipertensivos	Clonidina, prazosina
Antiparkinson	Biperideno, Selegilina
Antipsicóticos	Clozapina, clorpromazina
Broncodilatadores	Albuterol, metaproterenol
Descongestionantes	Pseudoefedrina
Diuréticos	Spirinolactona, clorotiazida, furosimida
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina, baclofeno
Analgésicos	Meperidina, morfina
Sedativos	Flurazepam, triazolam, temazepeno

Tabela 1 – Família de fármacos indutores de hipossalialia e alguns exemplos.

1.1.9.3. Doenças sistémicas

O número de condições sistémicas que provocam alterações nas glândulas salivares é numerosa (ver tabela 1). Estas são agrupadas em infecciosas, metabólicas, autoimunes, hormonais e neurológicas. Iremos de seguida referir algumas das mais prevalentes e devido à estreita relação entre a hipossalialia e a Síndrome de Sjögren, iremos, caso apropriado, estabelecer relações entre SS e a patologia em questão.

1.1.9.3.1. Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* é uma doença endócrina caracterizada pela deficiência na produção de insulina, com conseqüente alteração do metabolismo e equilíbrio da concentração de glicose. De acordo com sua etiologia, é classificada como tipo 1 e 2 (Vasconcelos et al., 2010). A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma disfunção metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante da diminuição da secreção de insulina tendo como causa fatores autoimunes e fatores (Vaziri et al., 2010). Por sua vez a diabetes *mellitus* tipo 2 (anteriormente conhecida como diabetes *mellitus* não-insulino-dependente) é a forma mais comum de doença caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina, e a uma deficiência relativa de insulina. Este tipo de diabetes resulta da interação entre os fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais (Olokoba et al., 2012). Os pacientes com diabetes não controlada, frequentemente, relatam boca seca, que se acredita ser devido a poliúria e desidratação (Vasconcelos et al., 2010). A prevalência de xerostomia foi relatada em 14-62% de casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (Bajaj et al., 2012) e foi encontrada em 38,5% e 53% de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1, respetivamente (Busato et al., 2009).

1.1.9.3.2. Vírus da imunodeficiência humana

A infeção humana pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é uma das infeções mais devastadores nos tempos modernos. As manifestações orais da infeção pelo VIH ocorrem em aproximadamente 30-80% dos pacientes (Okoje et al., 2006). As lesões orais estão entre os primeiros sinais de infeção por VIH e podem ser indicadores da progressão para a síndrome da imunodeficiência aguda. As lesões mais comuns relacionadas com o VIH incluem a candidíase oral, infeção por herpes *simplex*, sarcoma de Kaposi oral, leucoplasia pilosa oral, doenças periodontais (eritema linear gengival e periodontite necrosante ulcerativa), papilomas, e condições ulcerativas (Nokta, 2008).

Em relação ao fluxo salivar, esta infeção tem consequências no aumento do volume da glândula parótida associada a xerostomia. Aqui ocorre infiltração de células CD8+ que destroem as células infetadas pelo VIH diminuindo o parênquima funcional da glândula (Nokta, 2008). Com a diminuição das células acinares estabelece-se um quadro de xerostomia/hipossalialia que também pode ser provocada pelos efeitos colaterais de medicamentos para o VIH (por exemplo, didanosina)(Reznik, 2005).

1.1.9.3.3. Vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de RNA linear de cadeia simples que foi identificado pela primeira vez em 1989(Ramos-Casals et al., 2001). A infeção por HCV é um grande problema de saúde entre a população geral, e de entre as suas manifestações sistémicas incluem-se a hipossalialia, embora isto não esteja comprovado(Grossmann et al., 2010; Mortazavi et al., 2014). Existe uma associação entre o VHC e a SSP que pode ocorrer por várias razões: estreita associação entre o VHC e a presença de crioglobulinemia mista (também presente no SSP) assim como as alterações morfológicas das glândulas salivares(Grossmann et al., 2010).

1.1.9.3.4. Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é uma patologia sistémica do tecido conjuntivo, que afeta 1 % da população mundial, com tendência a aumentar, tendo as mulheres uma prevalência superior à dos homens(Hunter et al., 2017).

Está associado na maioria dos casos à Síndrome de Sjögren secundária, apresentando não só características extra-articulares nomeadamente, hematológicas e neurológicas associadas a um envolvimento cardiovascular mas também, devido a esta associação, disfunção das glândulas lacrimais e salivares(Brun et al., 2003; Gupta et al., 2006; Uhlig et al., 1999). Não só existe um aumento dos sintomas secos com o passar do tempo, mas principalmente pelo grau de atividade da doença(Brun et al., 2003).

Também já foi demonstrado uma diminuição do sistema imunológico da cavidade oral(Zalewska et al., 2013).

1.1.9.3.5. Lúpus eritematoso

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo com um perfil de auto anticorpos característicos(Brennan et al., 2005). Tal como na artrite reumatoide e Síndrome de Sjögren, esta patologia é muito mais comum em mulheres do que homens(Brennan et al., 2005). Pode ocorrer em qualquer idade, mas aparece mais frequentemente em pessoas entre os 14 e os 40 anos de idade com algumas variações entre estudos(Gilboe et al., 2001; Mortazavi et al., 2014).

Esta patologia pode apresentar lesões orais em até 80% dos pacientes, lesões estas que podem ser eritematosas ou ulcerativas(Brennan et al., 2005; Menzies et al., 2017).

A presença de hipossalialia afeta aproximadamente 52% dos pacientes afetados com LE enquanto que o SS se encontra presente até 30% dos mesmos(Brennan et al., 2005; Gilboe et al., 2001; Jensen et al., 1999).

1.1.9.3.6. Síndrome de Ardor Bucal

A síndrome de ardor bucal é uma patologia sem causa etiológica evidente. Esta é de natureza neuropática pensando-se que poderá ser provocada por uma disfunção do nervo trigémeo ou mesmo da corda do tímpano(Siviero et al., 2011). Ela pode estar associada a uma alteração do fluxo salivar bem como da composição da mesma embora isto possa não ocorrer existindo apenas queixa de xerostomia com perda da sensação do gosto(Femiano, 2004; Jääskeläinen et al., 2017; Yilmaz et al., 2007).

O seu tratamento é difícil devido à sua natureza neuropática e deve ser sempre acompanhado de um diagnóstico apropriado. Cerca de apenas 40% da terapia é bem

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

sucedida(Jääskeläinen et al., 2017). Entre a medicação com maior índice de sucesso encontramos o clonazepam sistémico e tópico, sendo que com o ácido alfalipodico, entre outros, os resultados são mistos(Jääskeläinen et al., 2017).

1.1.9.3.7. Síndrome Sjögren

Caracterização desta patologia será relatada na seguinte secção.

1.2. SÍNDROME DE SJÖGREN

A população estudada ao longo desta tese sofre de Síndrome de Sjögren Primária, cujo sintoma principal é a xerostomia/hipossalialia. Nesta secção iremos então caracterizar esta patologia e descrever os inquéritos que podem ser utilizados para avaliar o efeito de terapêuticas utilizadas no alívio dos seus sintomas. Este questionários avaliam *Patient Related Outcomes* (PRO) e portanto permitem uma descrição da patologia, não só baseada em dados objetivos, como o fluxo salivar, mas também no impacto que a mesma tem nos domínios físicos psicológicos e sociais dos pacientes(Billings et al., 2016; Reissmann et al., 2013; Tsakos et al., 2012, 2010).

1.2.1 Patogénese

A patogénese desta síndrome é extremamente complexa. Uma grande variedade de componentes está envolvida, desde diferentes tipos de células, quimioquinas e citoquinas, cujo mecanismo ainda está longe de estar esclarecido. A nível histopatológico este processo autoimune reflete-se na presença de infiltrado linfocitário nos ductos estriados em biópsias das glândulas salivares. Este infiltrado consiste principalmente por células T e B, e por uma menor percentagem de células dendríticas e macrófagos(Christodoulou et al., 2010).

A resposta autoimune é então dirigida contra as glândulas exócrinas, mais precisamente às células epiteliais do ducto estriado que apresentam uma dupla função. Estas células não só funcionam como alvo dos processos autoimunes como também realizam uma importante função imunológica pois produzem citoquinas e quimioquinas que atuam como células apresentadoras de antígenos(Kroese et al., 2014) contribuindo para a formação de um progressivo e persistente infiltrado focal de células mononucleares(Jonsson et al., 2011). Este fenómeno também aparenta envolver os recetores muscarínicos M3, não só nas glândulas salivares mas também nas lacrimais(Beroukas et al., 2002).

A patogénese do SS engloba então diferentes eventos ambientais (que envolvem a imunidade inata e adaptativa), mecanismos hormonais e os fatores genéticos, que serão brevemente descritos de seguida(Kokosi et al., 2010).

1.2.1.1. Fatores genéticos

A predisposição genética para o desenvolvimento de SS é comprovada por várias associações clínicas e moleculares. Os familiares de pacientes com SS têm até sete vezes maior incidência de SS e uma maior prevalência de anomalias serológicas autoimunes(Nezos et al., 2015).

Existe, a nível genético, uma distinção entre os alelos envolvidos na SS Primária e Secundária. A forma primária tem sido associada a uma maior frequência de subtipos HLA-DR2 e HLA-DR3 e numa menor frequência de subtipos como HLA-DR4, sem existirem diferenças significativas quando comparados com a população em geral na SS Secundária(Kokosi et al., 2010).

Estão ainda a ser investigados alguns genes cuja presença predispõe o individuo a um risco aumentado de SS como o *Interferon regulatory fator 5*(Jonsson et al., 2011; Nezos et al., 2015).

Estas descobertas indicam que a suscetibilidade genética para uma maior resposta de interferão a diferentes estímulos, pode ser um evento chave no desencadeamento ou na perpetuação da doença. Os dados atuais sugerem que a SS é um distúrbio complexo e provavelmente poligénico que partilha determinantes genéticos comuns relacionados com outras doenças autoimunes (como o lúpus eritematoso e a artrite reumatoide)(Cobb et al., 2008).

Nesta síndrome encontramos hiperatividade das células B que se reflete por uma ou mais das seguintes manifestações serológicas: aumento dos níveis de IgG,

presença de crioglobulinas, e presença de anticorpos de fator reumatoide, antinucleares (ANA) e principalmente Ro/SSA e La/SSB antigénios(Fox, 2007).

O processo patogénico ocorre quando as quimioquinas recrutam as células linfocitárias para os locais de inflamação. Estes níveis elevados de quimioquinas são encontrados no tecido glandular, saliva, lágrimas e plasma de pacientes com SSP(Szyszkowski et al., 2011).

Inicialmente a CXL10 recruta e ativa os linfócitos sendo que nesta etapa inicial o infiltrado não se encontra organizado como tecido linfoide ectópico, sendo constituído na sua maioria por células T CD 4+(Mitsias et al., 2002).

A presença constante de inflamação provoca não só a evolução do tecido linfoide passando a ser formado por zonas de células T e B individualizadas, bem como a perda da sua estrutura e função (Barone et al., 2015). A ativação, formação das células B e consequente produção de auto anticorpos resulta da presença das quimioquinas CXCL13, CCL19 e CCL21 em combinação com a ativação dos recetores das células B, estimulação por células T CD40 e a sinalização dos recetores tipo *toll*. A análise dos genes das imunoglobulinas revela a presença de duplicação clonal das células B confirmando o seu estado de hiperatividade(Jonsson et al., 2007).

Esta hiperatividade dos linfócitos B é mantida por citocinas que aparecem em quantidade abundante no tecido glandular, saliva e plasma sanguíneo. Estas citocinas são de dois tipos: fator ativador de células B (citocinas induzidas por interferão de tipo I) e APRIL (um ligando indutor de proliferação)(Mackay et al., 2009).

Na SSP, os níveis destas duas citocinas correlacionam-se bem com os parâmetros de doença, nomeadamente a quantidade de infiltrado nas glândulas salivares, níveis de IgG e de autoanticorpos (anti SSA e SSB) confirmando a sua ação na ativação das células B(Jonsson et al., 2013).

Esta sobreactivação de célula B leva a hipergamaglobulinemia com concomitante destruição autoimune dos tecidos alvo. Este efeito está associado ao efeito das células B na regulação do sistema autoimune através da sua produção de citocinas como a Interleucina-6 (IL-6), IL-10, interferão gama (IFN- γ) bem como fator de necrose alfa (TNF α)(Kroese et al., 2014).

Para além da infiltração linfocítica já explicada, a atrofia das células do epitélio acinar e posterior progressão para fibrose podem ser observadas nas glândulas, justificando a diminuição da sua função(Delaleu et al., 2008).

1.2.2. Classificação e diagnóstico

O conjunto de critérios mais aceites por parte dos clínicos é a do *American-European Consensus Group* (AECG)(Moerman et al., 2013; Vitali et al., 2002). Esta classificação combina um conjunto de sintomas subjetivos de boca e olhos secos com sintomas objetivos de queraconjuntivite seca e hipossialia(Barone et al., 2015; Patel et al., 2014). Segundo esta classificação, para diagnóstico de SS, é necessário que 4 de 6 critérios estejam presentes, incluindo biópsia de glândulas salivares positiva ou a presença de anticorpos SSA ou SSB(Vitali et al., 2002). Esta biópsia pode ser realizada tanto nas glândulas salivares major como minor embora nas últimas o desconforto seja menor(Barone et al., 2015).

Em 2012 o *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups* propôs um conjunto alternativo de critérios que apelidaram de critérios da *American College of Rheumatology* (ACR)(Patel et al., 2014; Shiboski et al., 2012). Estes critérios diferem dos da AECG uma vez que excluem sintomas de manifestações glandulares e não fazem distinção entre síndrome de Sjögren Primária e Secundária. São ainda considerados como critérios de exclusão pacientes com história de radioterapia da cabeça e do pescoço, hepatite C, síndrome da imunodeficiência adquirida, sarcoidose, amiloidose, reação enxerto-hospedeiro e doenças relacionadas com Ig4(Barone et al., 2015).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Em ambos os conjuntos de critérios mantêm-se a presença de biópsia de glândulas salivares positiva e a presença de SSA ou SSB. Inclusive num estudo com 646 voluntários, não se encontraram diferenças significativas na performance de cada um (Rasmussen et al., 2014).

Devido a esta performance semelhante, grupos de trabalho da *European League Against Rheumatism* (EULAR) e da ACR estão a trabalhar para unificar os dois conjuntos de critérios. Isto tem como principal objetivo criar um conjunto homogéneo de critérios que possam ser utilizados em estudos clínicos, garantindo uma uniformidade de resultados (Patel et al., 2014).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

I	<p>Sintomas oculares: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes perguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teve olhos secos persistentes nos últimos três meses? 2. Sente recorrentemente os olhos rugosos ou com areia? 3. Utiliza gotas para os olhos mais do que três vezes por dia?
II	<p>Sintomas orais: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes perguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tem sentido secura da boca diária nos últimos três meses? 2. Tem sentido as glândulas salivares inchadas persistentemente? 3. Necessita de beber águas para ajudar a engolir comida seca?
III	<p>Sinais objetivos oculares – Evidência de envolvimento ocular definido como um resultado positivo para um dos dois seguintes testes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teste de Schirmer's I, realizado sem anestesia (≤ 5 mm em 5 minutos) 2. <u>Presença</u> positiva no teste Rosa Bengal ou presença de olho seco (por exemplo o teste Lissamin Verde ≥ 4 de acordo com Van Bijsterveld's)
IV	<p>Histopatologia: sialadenite linfocítica em glândula salivar minor avaliado por um histopatologista ≥ 1, definido como o número de nódulos linfocitários presentes nas glândulas salivares minor que se encontram ao lado de ácinos mucosos normais e que contêm mais de 50 linfócitos por 4 mm² de tecido glandular.</p>
V	<p>Envolvimento da glândula salivar: Evidência objetiva de envolvimento glandular definido em pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluxo salivar não estimulado ≤ 1.5 ml em 15 minutos 2. Sialografia da glândula parótida mostrando um uptake reduzido e/ou excreção atrasada de corante 3. Cintigrafia salivar atrasada com reduzida concentração e/ou atraso na excreção de corante
VI	<p>Autoanticorpos: presença no plasma sanguíneo dos seguintes autoanticorpos: Anti Ro SSA Anti La SSB</p>
Regras revistas	<p>Para pacientes com SS sem nenhuma potencial doença associada, SSP pode ser definido como:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. A presença de 4 dos 6 itens é indicativo de SSP, desde que o item IV e VI seja positivo. b. A presença de 3 de 4 itens objetivos (isto é III, IV, VI).

Tabela 2 - Critérios revistos do *American-European Consensus Group* para SSP (Vitali et al., 2002).

A multiplicidade de sintomas desta patologia requer, frequentemente, a combinação de várias áreas de especialização como de reumatologistas, oftalmologistas e médicos dentistas para a realização de um diagnóstico correto e atempado (Patel et al., 2014).

1.2.3. Sinais e Sintomas

1.2.3.1. Sintomas secos

Como já referido, a principal consequência oral da SS é a xerostomia e a hipossalialia devido à destruição das glândulas exócrinas (Szyszko et al., 2011). A xerostomia, sensação subjetiva de boca seca, pode estar associada a uma diminuição do fluxo salivar em repouso de 40 a 50% do seu valor inicial (Amaechi et al., 2005; Turner, 2016). A hipossalialia, que corresponde ao sinal objetivo de diminuição da secreção salivar, instala-se, normalmente, quando o fluxo salivar em repouso se encontra abaixo dos $0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ e o fluxo salivar estimulado abaixo dos $0,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ (Jensdottir et al., 2006).

Estas condições orais acarretam muitos outros sinais e sintomas como a dificuldade em engolir, alterações de paladar, sensação de queimaduras orais e dificuldade de utilização de próteses removíveis (al-Hashimi, 2001). A diminuição do fluxo salivar promove também a migração de bactérias pelo canal parotídeo provocando inflamação dolorosa da parótida (al-Hashimi, 2001). Os lábios podem estar secos com aspeto fissurado e o risco de queilite angular está aumentado (al-Hashimi, 2001). O risco de cárie dentária encontra-se igualmente aumentado principalmente na região cervical, bem como desgaste incisal, que sem profilaxia regular pode levar à rápida destruição dentária (al-Hashimi, 2001).

Além de todos estes sintomas, alguns casos podem apresentar candidíase oral atrófica que está frequentemente associada à síndrome do ardor bucal (al-Hashimi, 2001).

1.2.3.2. Sintomas Sistémicos

O espectro clínico da Síndrome de Sjögren estende-se para além da secura das mucosas incluindo um largo número de manifestações. Estas podem estar presentes logo no início da patologia ou surgir com o evoluir da mesma (Brito-Zerón et al., 2014; Shiboski et al., 2012).

As manifestações extra-glandulares incluem vasculite cutânea, neuropatia periférica, acidose tubular renal, comprometimento pulmonar, doença linfoproliferativa e anomalias imunológicas, tais como linfopenia, anemia ou trombocitopenia (Ramos-Casals et al., 2008). Cerca de 5% dos pacientes com SSP podem evoluir para diferentes tipos de linfoma, apresentando inclusive um risco 40 vezes superior de desenvolver um linfoma de linfócitos B comparado com um indivíduo saudável (Kurabayashi et al., 2011; Theander et al., 2006).

1.2.4. Qualidade de vida

A SSP é conhecida por afetar as componentes física, psicológica e social dos pacientes, mas o impacto desta patologia na qualidade de vida, não foi estudada extensivamente (Fox et al., 2008; Zero et al., 2016). Na literatura existente verifica-se que os estudos científicos publicados apresentam populações pequenas com SS ou, focam-se não necessariamente na descrição desta patologia, mas sim como esta se compara com outras doenças reumáticas ou estados psicossomáticos como a fadiga. Recentemente começa a surgir um maior número de estudos que contrariam esta tendência com o intuito principal de desenvolver novas ferramentas para medir o impacto desta patologia em dimensões como a fadiga ou o desconforto geral (Bowman et al., 2004; Champey et al., 2006; Strömbeck et al., 2000; Tensing et al., 2001).

A medição deste impacto é fundamental. Pensando na importância da cavidade oral em todas as dimensões do ser humano, uma das chaves para o desenvolvimento de estratégias para o tratamento de patologias orais, passa não só

pelo tratamento do sintoma, mas também pela gestão do efeito das mesmas sobre a vida social, emocional e psicológica dos pacientes(Batista et al., 2014).

Estas medições são geralmente realizadas recorrendo a três questionários que avaliam diferentes dimensões das consequências da Síndrome de Sjögren Primária na cavidade oral. São eles o *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14) que avalia o impacto de condições que afetem a qualidade de vida oral (QVO), o *Xerostomy Inventory* (XI-5) que mede a sensação subjetiva de hipossalialia e o *Objective Dry Mouth Questionnaire* (ODMQ) que mede os sinais objetivos da hipossalialia.

A utilização destes questionários permite também o estabelecimento de bases de comparação entre diferentes populações que pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

1.2.4.1. *Xerostomia Inventory*

Xerostomia é definida como a sensação subjetiva de boca seca, podendo ser acompanhada por uma redução objetiva do fluxo salivar, embora esta situação não seja observável em todos os casos (He et al., 2013; Napeñas et al., 2009; Turner et al., 2007). Esta condição como já referido anteriormente pode ter várias causas, entre as quais se inclui a SSP(Hopcraft et al., 2010; Navazesh et al., 2008; Thomson, 2007) sendo a sua prevalência cada vez maior com o aumento da esperança média de vida (Napeñas et al., 2009; Thomson et al., 1999).

Por este motivo torna-se necessário caracterizar e determinar a severidade de xerostomia pois esta influencia a qualidade de vida dos pacientes.

Vários instrumentos têm sido utilizados para a medição do grau de xerostomia sob a forma de questionários que podem ter desde uma a várias perguntas(Locker, 1995; Närhi, 1994; Neverlien, 1994; Serrano et al., 2015).

Os questionários de pergunta única fornecem uma caracterização limitada da xerostomia pois a interpretação dessa pergunta pode variar entre os questionados e está muitas vezes limitada à boca seca sem explorar outros sintomas associados à xerostomia como a dificuldade em comer(Thomson et al., 1999). Logo, é necessário um instrumento multidimensional que distinga não só diferentes graus de xerostomia mas também em que situações ela é mais prevalente(Napeñas et al., 2009).

No entanto os questionários de pergunta única continuam a ser uma ferramenta importante para validação independente (da Mata et al., 2012).

O Xerostomia Inventory-11 (XI-11) é um questionário de 11 itens desenvolvido em 1999 e que cobre aspetos experienciais e comportamentais da xerostomia (Thomson et al., 1999). Este questionário foi validado e utilizado numa grande variedade de estudos mostrando estar bem elaborado, avaliando os critérios relevantes e específicos com boa estabilidade temporal e tem sido cada vez mais utilizado não só em investigação científica, mas também em meio clínico (Bots et al., 2005; da Mata et al., 2012; He et al., 2013; Johnstone et al., 2001; Lee et al., 2016; Thomson et al., 2006; Serrano et al., 2015; Thomson, 2007). No entanto, apesar de este questionário apresentar boas qualidades psicométricas e estatísticas(Thomson et al., 2000; Thomson et al., 1999) alguns desses 11 itens (nomeadamente os que dizem respeito a olhos, nariz ou pele) parecem ser supérfluos e não dizem respeito diretamente à boca seca. Assim cinco perguntas foram retiradas do questionário Xerostomia Inventory-11. À posteriori, procedeu-se à sua validação obtendo-se o questionário abaixo(Thomson et al., 2011).

SXI

My mouth feels dry when eating a meal
My mouth feels dry
I have difficulty in eating dry foods
I have difficulties swallowing certain foods
My lips feel dry
Scoring: Never (1), Occasionally (2), Frequently (3)

Standard Question
How often does your mouth feel dry?
Scoring: Never (1), Occasionally (2), Frequently (3), Always (4)

Tabela 3 – Questionário XI-5 original.

As pontuações dos 5 itens são somadas, fornecendo uma pontuação única que representa a gravidade subjetiva da xerostomia.

1.2.4.2. *Objective dry mouth questionnaire*

O ODMQ é um questionário em que o médico avalia a condição das mucosas orais como indicador da função salivar. São avaliadas a região labial, mucosa e pavimento oral e é realizada a palpação das glândulas salivares para determinar sinais de edema grave, sensibilidade à palpação e incapacidade de desencadear a excreção pelos canais glandulares.

De acordo com a gravidade da secura é dada uma pontuação sendo que quanto maior a gravidade maior a pontuação atribuída como podemos ver em baixo:

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Pontuação relativa a secura dos lábios	<p>0: Secura e cieiro nos cantos dos lábios e/ou contorno labial.</p> <p>1: Contorno labial seco.</p> <p>2: Tecido seco, gretado e/ou fissurado.</p> <p>3: Queilite angular, vermelhidão ou fissuras na comissura</p>
Pontuação relativa a secura da mucosa bucal	<p>0: Normal</p> <p>1: Aspeto seco, mas o tecido não adere à espátula lingual.</p> <p>2: Aspeto seco e o tecido adere à espátula lingual.</p> <p>3: Aspeto seco, o tecido adere à espátula lingual e a localização de um ou de ambos os canais parotídeos não é aparente.</p>
Pontuação relativa à reserva funcional de saliva:	<p>0: A saliva acumula-se no pavimento bucal.</p> <p>1: A saliva não se acumula no pavimento bucal</p>
Pontuação relativa à palpação das glândulas salivares	<p>Sinais de edema grave das glândulas, sensibilidade à palpação ou incapacidade de desencadear a excreção de saliva pelos canais submandibular e sublingual. O fluxo limitado a 1 ou 2 gotas, viscoso, ou contaminado com sangue ou pus é classificado como ausência de saliva.</p> <p>0: Ausência de qualquer dos sintomas atrás indicados.</p> <p>1: Presença de pelo menos um dos sintomas.</p>

Tabela 4 - Questionário ODMQ.

1.2.4.3. Índice CPO

O estado da saúde oral dos pacientes neste estudo foi também determinado pelo índice CPO (índice adaptado do índice originalmente desenvolvido por Klein e Palmer)(Costa et al., 2000). Este índice é utilizado em epidemiologia para estabelecer o estado de saúde oral a nível comunitário, comparar a prevalência de cárie em diferentes regiões e a nível governamental este índice avalia o impacto de campanhas desenvolvidas pelos mesmos com o objetivo de melhorar a saúde das populações(Bookman et al., 2011). Neste índice determinamos o número de peças dentárias que apresentem lesões de cárie dentária, restaurações definitivas (convencionais, coroa ou coroas sobre implantes) ou provisórias bem como o número de dentes que tenham sido perdidos devido a cárie ou por outras razões. O seu valor varia de 0 a 32.

Este índice pode apresentar algumas limitações como o viés de observador ou o facto de ser atribuída a mesma pontuação a um dente perdido ou a um dente cariado.

Isto pode levar a uma representação errónea das necessidades terapêuticas do paciente(Broadbent et al., 2005; Lesaffre et al., 2004). Ainda assim é uma ferramenta útil na caracterização das populações.

1.2.4.4. *Oral Health Impact Profile*

O aumento da esperança média de vida leva à necessidade de desenvolver ferramentas para combater os efeitos do envelhecimento e doenças relacionadas à idade na qualidade de vida (QV) dos afetados(León et al., 2014). Essa QV pode ser caracterizada tanto por fatores subjetivos como objetivos e considera o corpo humano interconectado e como um todo(Skoskiewicz-Malinowska et al., 2015). Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define a saúde como "completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doenças ou patologias " e a QV como "a percepção individual da sua posição na vida no contexto sociocultural de

valores em que vivem e em relação às suas metas, expectativas, padrões e preocupações"(Saxena et al., 2001).

Para melhor quantificar estes conceitos, a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) foi elaborada e definida como um conceito multidimensional, que se refere ao bem-estar físico, psicológico e social dos pacientes, bem como à influência de doenças sistémicas coexistentes e é amplamente reconhecido para avaliação dos resultados dos cuidados de saúde(Papagiannopoulou et al., 2012; Skoskiewicz-Malinowska et al., 2015). A QVRS é uma avaliação subjetiva que engloba função ocupacional, estado psicológico, interação social e sensação somática(Saxena et al., 2001).

Um dos maiores fatores que influenciam a QVRS é a saúde oral do indivíduo (Brennan et al., 2004). Vários tipos de questionários foram utilizados para determinar a QV dos pacientes através da determinação de um resultado quantitativo que nos permite fazer comparações com outras dimensões estudadas. Estes questionários são principalmente de dois tipos: genéricos ou de dimensão específica. Questionários genéricos analisam as correlações entre a condição de saúde do paciente e os fatores relacionados à experiência da doença, bem como outros fatores, incluindo as relações familiares, estado emocional e atividade profissional. Os questionários de dimensão específica concentram-se em domínios de atividade do paciente ou em condições que decorrem da patologia do paciente. Estes são utilizados para avaliar a qualidade de vida em doenças específicas ou um grupo de condições onde se inclui a saúde oral(Bernabé et al., 2008; Brennan et al., 2004).

As medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde oral (OHRQoL) têm sido utilizadas na avaliação das necessidades de saúde oral e quando combinadas com indicadores clínicos permite-nos identificar não apenas os sintomas dos pacientes devido a doenças orais, mas também o impacto das mesmas na capacidade dos pacientes de realizarem as suas atividades diárias e assim a sua qualidade de vida(Adulyanon et al., 1996; Petersen, 2003).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Um questionário amplamente utilizado para determinar o OHRQoL é o Perfil de Impacto na Saúde Oral (*OHIP 49*) que avalia a extensão na qual a saúde oral influencia a qualidade de vida devido a disfunções, desconfortos e incapacidades atribuídas às condições orais (Slade et al., 1994).

No entanto, este questionário de 49 itens pode impor restrições a ser utilizado em alguns contextos clínicos, derivado do tempo de preenchimento extenso, aumento dos custos de administração e gestão de dados, dificuldades na aplicação a idosos frágeis e menores taxas de resposta quando comparados com versões mais curtas (Locker & Allen, 2002).

Para superar essas desvantagens e com a intenção de implementar uma ferramenta mais fiável, válida e precisa, foi desenvolvido um questionário de 14 itens mais curto (*OHIP-14*) (Slade, 1997).

As respostas aos vários itens são avaliadas de acordo com a escala de Likert: 0 - nunca, 1 - raramente, 2 - Às vezes, 3 - Repetidamente, 4 - Sempre. Cada 2 itens estão emparelhados e, portanto, o *OHIP-14* é constituído por 7 domínios conceituais: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, invalidez física, invalidez psicológica, invalidez social e Incapacidade, de acordo com o modelo teórico de saúde oral de Locker (Locker & Allen, 2002):

Três meios são utilizados para pontuar o questionário *OHIP-14*. Primeiro, o "método de contagem simples" (*OHIP-SC*) em que a pontuação total é calculada somando-se o número de impactos relatados com mais frequência. Um impacto negativo da saúde bucal na vida de um indivíduo é indicado pelas respostas 3 e 4, e um impacto positivo é indicado pelas respostas 2, 1, 0.

Em segundo lugar, o "método aditivo" de pontuação *OHIP*, em que a pontuação total é calculada pela soma de cada resposta individual. A pontuação *OHIP-14* é calculada somando as respostas de todos os 14 itens, com a pontuação

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

total variando de 0 a 56. Quanto maior o valor da pontuação, pior é a saúde oral(Allen et al., 2002; Khalifa et al., 2013; Murariu et al., 2009; Rener-Sitar et al., 2008; Slade, 1997).

Em terceiro lugar, dividindo o questionário nos seus domínios e calculando o valor destes domínios pela soma de seus itens constituintes sendo 0 o seu valor mínimo e 8 o máximo(Slade, 1997).

Este instrumento foi traduzido e validado em várias línguas em diferentes regiões do mundo, incluindo o português(Bae et al., 2007; Ekanayake et al., 2003; John et al., 2002; Larsson et al., 2004; Montero et al., 2012; Oliveira et al., 2005; Ravaghi et al., 2010; Saub et al., 2005; van der Meulen et al., 2008; Wong et al., 2002). Em Portugal até ao momento e ao nosso conhecimento não foi, ainda culturalmente adaptado, por isso procedemos à adaptação da versão brasileira já traduzida. Em baixo a versão original inglesa e a brasileira que iremos adaptar com as perguntas divididas nos seus respetivos domínios.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Domínios	Original	Brasileira
Limitação funcional	Have you had trouble pronouncing any words because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
	Have you felt that your sense of taste has worsened because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
Dor física	Have you had painful aching in your mouth?	Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?
	Have you found it uncomfortable to eat any foods because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
Desconforto psicológico,	Have you been self-conscious because of your teeth, mouth or dentures?	Você ficou preocupado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
	Have you felt tense because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu-se estressado por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?
Invalidez física	Has your diet been unsatisfactory because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
	Have you had to interrupt meals because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
Invalidez psicológica	Have you found it difficult to relax because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você encontrou dificuldades para relaxar por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?
	Have you been a bit embarrassed because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?
Invalidez social	Have you been a bit irritable with other people because of problems with your teeth or mouth?	Você ficou irritado com outra pessoa por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
	Have you had difficulty doing your usual jobs because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve dificuldade em realizar as suas actividades diárias por cause de problemas com seus dentes em sua boca ou prótese dentária?
Incapacidade	Have you felt that life in general was less satisfying because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?
	Have you been totally unable to function because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você ficou totalmente incapaz de fazer as suas actividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?

Tabela 5 – Domínios do questionário OHIP-14 com as respetivas perguntas que os formam na sua versão original e brasileira.

A adaptação transcultural de questionários de saúde visa alcançar a equivalência entre a fonte original e as versões alvo e é mais do que a simples tradução linguística da mesma.

Na verdade, este processo baseia-se num quadro de adaptação alargado concebido para maximizar a obtenção de correspondência semântica, idiomática, experiencial e conceptual entre ambas as partes do processo (Beaton et al., 2000; Epstein et al., 2015).

Estas correspondências são necessárias para gerar uma maior confiança de que o impacto de uma doença ou o seu tratamento é descrito de forma semelhante em ensaios multinacionais ou avaliações de resultados (Anderson et al., 1993; Beaton et al., 2000; Epstein et al., 2015; Sousa et al., 2011).

1.2.5. Terapêutica

Esta patologia deve ser gerida por uma equipa multidisciplinar que deve incluir um imunologista/reumatologista, oftalmologista e médico dentista. Hoje em dia múltiplos medicamentos são utilizados no tratamento da Síndrome de Sjögren podendo ser divididos em terapia local (boca e olho) e sistémica (Both et al., 2017).

1.2.5.1. Terapia local

A abstinência do álcool e tabaco associada a uma higiene oral regular eficaz são essenciais (Kassan et al., 2004; Ramos-Casals et al., 2005). O tratamento local da SSP passa por controlar os seus sintomas nomeadamente a hipossalialia e xeroftalmia. Na xeroftalmia utilizam-se gotas oftálmicas, livres de conservantes, sendo recomendado a utilização de géis lubrificantes para utilização noturna (Ramos-Casals et al., 2010; Vitali et al., 2010). Em situações mais graves, como blefarite, recomenda-se o uso de ciclosporina (0,05%) tópica duas vezes ao dia (Sall et al., 2000; Vitali et al., 2010) estando reservada a utilização de anti inflamatórios não

esteroides (AINES) apenas nas situações muito severas e apenas de curta duração devido ao seus efeitos secundários como o aparecimento de lesões na córnea(Aragona et al., 2005; Marsh et al., 1999). Caso o paciente necessite de medicação que iniba a produção de lágrima, como diuréticos ou beta-bloqueantes, estes devem ser utilizados na sua menor dosagem enquanto mantêm a sua efetividade(Foulks, 2003).

Na cavidade oral a utilização de flúor é da maior importância devido à sua elevada eficácia na prevenção de lesões cáries em situações de boca seca(Zero et al., 2016). A utilização de outros agentes remineralizantes como bochechos de fosfato de cálcio saturado é aconselhável(Zero et al., 2016).

A utilização de agentes antimicrobianos, como a clorexidina, também é recomendada principalmente em situações em que não só está o fluxo alterado mas também a sua composição(Zero et al., 2016).

Finalmente na hipossalialia, agentes muscarínicos como a pilocarpina e a cevimelina são regularmente utilizados, mas podem apresentar vários efeitos secundários como diurese, cefaleia, sudorese, arritmia entre outros. Embora uma revisão recente não tenha encontrado evidência significativa estes agentes possuam uma melhor performance que diferentes controlos(Riley et al., 2017; Vitali et al., 2010). Outra revisão da literatura mostrou que embora a pilocarpina seja eficaz no aumento do fluxo não estimulado o mesmo já não acontece no fluxo estimulado(Yang et al., 2016). Um tratamento alternativo passa pela utilização de substitutos salivares como géis, sprays e todos aqueles que apresentem capacidade de melhorar a lubrificação, hidratação e que possam proteger as peças dentárias de elementos nocivos(Urquhart et al., 2006). Este tema será desenvolvido no terceiro capítulo.

1.2.5.2. Terapia sistémica

A terapia sistémica é indicada quando sintomas como artralgia não conseguem ser controlados com terapia local ou ajustamento do estilo de vida do paciente, ou quando os órgãos já se encontram envolvidos(Both et al., 2017).

A fadiga, que atinge cerca de 50% dos pacientes, deve ser investigada devido à sua associação com hipotireoidismo, fibromialgia e depressão(Kassan et al., 2004). A prescrição habitual nesta situação são os antidepressivos, contudo o seu efeito xerostomizante não deve ser menosprezado podendo exacerbar ainda mais esta condição(Vitali et al., 2010).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são considerados os medicamentos de primeira linha no tratamento de condições como a artralgia(Both et al., 2017). Estes podem ser associados a analgésicos e hidroxiclorigina para uma melhor eficácia(Vitali et al., 2010).

No entanto quando temos envolvimento cutâneo, pulmonar, renal, musculoesquelético e ou neurológico já é necessário recorrer a glucocorticóides(Both et al., 2017; Vitali et al., 2010).

Na última linha em situações de terapia resistente aos glucocorticóides e quando já existe dano nos órgãos deve ser considerada a terapia com fármacos biológicos como o rituximabe(Both et al., 2017). É no bloqueio dos linfócitos que se encontra o campo com maior promessa para o tratamento desta patologia(Brito-Zerón et al., 2014).

1.3 EROSÃO DENTÁRIA

A redução do fluxo salivar na Síndrome de Sjögren pode levar a um aumento do risco de erosão dentária. Nesta secção esta patologia será descrita bem como as estratégias terapêuticas disponíveis.

1.3.1. Classificação e Diagnóstico

Durante o tempo de vida de um ser humano os dentes são constantemente expostos a estímulos químicos e mecânicos nocivos que contribuem para o seu desgaste (Carvalho et al., 2015). No entanto e apesar do aumento da prevalência da erosão dentária ao nível mundial, principalmente entre adolescentes (Arnadottir et al., 2010; Isaksson et al., 2014; Jaeggi et al., 2014; Struzycka et al., 2016; Wang et al., 2010) a sua classificação e diagnóstico não apresenta consenso entre investigadores e clínicos o que pode explicar a dificuldade em identifica-la corretamente (Johansson et al., 2012).

Atualmente a erosão dentária é definida como um processo em que existe perda de tecido dentário devido à ação crónica e generalizada de ácidos e agentes quelantes (Arnadottir et al., 2010; Jaeggi et al., 2014; Mafla et al., 2017; Struzycka et al., 2016; Wang et al., 2010) apesar de ainda serem utilizados termos como atrição e abrasão como sinonimo deste fenómeno (Johansson et al., 2012) não tendo em conta a sua natureza puramente mecânica. A atrição resulta do contacto nocivo entre duas peças dentárias enquanto que a abrasão ocorre com o contacto entre o dente com um corpo estranho (Ranjitkar et al., 2017).

A distinção entres estes conceitos é difícil para o paciente. Posto isto, o diagnóstico clínico assenta sobre os Profissionais de Saúde Oral, o qual deve ser realizado o mais precocemente possível por forma a prevenir consequências drásticas (Amaechi et al., 2005). Também os múltiplos fatores que podem provocar desgaste dentário dificultam o diagnóstico de erosão dentária pois a causa da mesma

pode ser difícil de isolar, daí a importância de uma história clínica detalhada (Carvalho et al., 2015; Ren, 2011).

Resumindo entre os fatores de risco encontramos (Ren, 2011):

- a) Consumo de produtos alimentares acídicos como bebidas gaseificadas.
- b) Refluxo gastro esofágico, vômito frequente.
- c) Utilização prolongada de medicamentos ácidos mastigáveis, especialmente vitamina C e aspirina
- d) Pessoas associadas a profissões de risco como enólogos, nadadores ou determinados trabalhadores fabris.
- e) Consumidores de drogas como o ecstasy.
- f) Baixos fluxos salivares e capacidade tampão inadequada.

Atualmente, não existe nenhum dispositivo de diagnóstico para a deteção e quantificação precoce da erosão dentária. No entanto, foram desenvolvidos alguns índices e técnicas para monitorização contínua das suas lesões. Entre estes inclui-se o *Silicon Index* e um índice de desgaste dentário (López-Frías et al., 2012), que regista o grau de desgaste em todas as superfícies dentárias, permitindo avaliar a eficácia das medidas preventivas. O *Basic Erosive Wear Examination* foi desenvolvido com o intuito de obter um índice mais simples que poderia ser usado com os critérios de diagnóstico de todos os índices existentes, podendo ser transferidos para este, obtendo uma pontuação total (Bartlett, 2012; Bartlett et al., 2008).

As fotografias clínicas são excelentes instrumentos para monitorar o desgaste, mas a destreza do fotógrafo e as condições ambientais, como reflexões de luz, afetam a qualidade do resultado (Amaechi et al., 2005).

Embora estes índices sejam úteis para estimar a extensão e o ritmo do desgaste dentário, não são capazes de quantificar a quantidade real de tecido dentário perdido (Amaechi et al., 2005).



Figura 9 - Lesão erosiva com cúspides aplanadas e visualização da dentina subjacente. Utilizada com permissão de Springer Nature (licença número 4382411293548)(Carvalho et al., 2015).

Em termos gerais, a erosão dentária é caracterizada pela perda do contorno e morfologia natural do dente. O tipo mais antigo de desgaste erosivo identificada caracterizava-se pelo arredondar ou mesmo o aplanar das superfícies oclusais(Attin et al., 2003; Johansson et al., 2012)(Kaidonis, 2008).



Figura 10 - Lesão erosiva avançada com aplanamento das cúspides, cavitação e exposição dentinária extensa. Utilizada com permissão de Springer Nature (licença número 4382411293548)(Carvalho et al., 2015).

Estas lesões no seu estado mais precoce não apresentam sintomas e a superfície dentária encontra-se macroscopicamente inalterada parecendo apenas mais brilhante e polida o que dificulta o seu diagnóstico (Amaechi et al., 2005; Johansson et al., 2012; Lussi, 2006; Ren, 2011). É apenas no seu estado mais avançado que é possível identificar alterações na morfologia dentária com redução da cúspides ou mesmo com desenvolvimento de cavidades (Carvalho et al., 2015; Ren, 2011). Nestas situações o esmalte foi completamente removido estando a dentina exposta podendo mesmo inclusive ser visível a câmara pulpar (Johansson et al., 2012). Estas cavidades geralmente são mais largas que profundas (Carvalho et al., 2015; Ren, 2011). Nos incisivos é comum encontrar lesões cervicais com a margem gengival intacta (Carvalho et al., 2015; Lussi, 2006). Finalmente as

restaurações diretas podem estar elevadas em relação à superfície dentária pois não são afetadas(Lussi, 2006).



Figura 11 - Lesão erosiva nas faces vestibulares de dentes incisivos apresentando concavidades junto à margem gengival. Utilizada com permissão de Springer Nature (licença número 4382411293548)(Carvalho et al., 2015).

Dependendo da sua etiologia estas lesões podem ser localizadas (num único dente ou superfície) ou generalizadas. Com o estilo de vida atual, com um consumo aumentado de bebidas desportivas ou gaseificadas, a erosão dentária afeta todas as superfícies dentárias sendo mais comum nas faces palatinas dos incisivos superiores e na superfície oclusal nos molares inferiores(Johansson et al., 2012; Ren, 2011). Outras zonas afetadas são as faces vestibulares de caninos e pré-molares, e palatinas de caninos superiores (Lussi et al., 1991).



Figura 12 - Lesões erosivas na face palatina de incisivos superiores. Utilizada com permissão de Springer Nature (licença número 4382411293548)(Carvalho et al., 2015).

As lesões de erosão dentária devem ser diferenciadas das lesões de atrição. Estas últimas ocorrem devido ao contacto das peças dentárias sem a presença de comida, sendo caracterizadas pelo aplanamento das superfícies oclusais sem cavitação, ao contrário do que ocorre nas lesões erosivas (Kaidonis, 2008). Ao microscópio encontramos estrias paralelas na superfície lesionada (Kaidonis, 2008).

Nas lesões de abrasão ocorre o contacto de uma peça dentária com um corpo estranho como uma escova de dentes ou mesmo alimento(Kaidonis, 2008), e a lesão preenche toda a superfície oclusal (Kaidonis, 2008). Nos dentes anteriores e pré-molares podem inclusive surgir lesões de cunha características de uma escovagem agressiva(Lussi et al., 2006).

Ao microscópio encontramos uma serie de estrias desorganizadas que refletem a causa pela qual a abrasão ocorreu(Kaidonis, 2008).

Estas lesões podem ocorrer durante largos períodos de tempo com uma evolução silenciosa e por isso compreender a sua etiologia é fundamental.

1.3.2. Etiologia

O primeiro passo na lesão erosiva é o amolecimento da superfície dentária por substâncias de origem intrínseca, extrínseca ou uma combinação das duas(Lussi et al., 2006). Para evoluir necessita que a exposição seja frequente, severa e que ocorra durante um longo período de tempo(Struzycka et al., 2016).

A complexidade da combinação destes fatores é crucial e ajuda a explicar o porquê de alguns indivíduos apresentarem maior predisposição para a erosão dentária do que outros, mesmo quando expostos ao mesmo nível de estímulo erosivo.

Os fatores etiológicos podem ser divididos em biológicos, químicos ou comportamentais(Lussi, 2006; Lussi et al., 2008; Ranjitkar et al., 2012).

A compreensão aprofundada de etiologia desta condição é um pré-requisito para iniciar um tratamento adequado seja ele preventivo ou se necessário, interventivo(Lussi et al., 2008).

1.3.2.1. Fatores relacionados com o indivíduo

1.3.2.1.1. Predisposição

A suscetibilidade ao desgaste erosivo apresenta uma grande variabilidade entre indivíduos. Esta variabilidade ocorre quer a nível da composição dos tecidos dentários como a nível da composição salivar e composição da película adquirida(Akkus et al., 2017; Lussi et al., 2008), a qual é formada por proteínas salivares, protege o tecido dentário diluindo e neutralizando as substâncias ácidas encurtando os episódios erosivos (Hannig et al., 2014).

A película adquirida é então uma camada proteica que se forma rapidamente (alguns minutos(Hannig, 1999)) em superfícies dentárias quando removida após escovagem, ou dissolução química. Sugere-se que cresça até chegar a um equilíbrio entre adsorção de proteína e de-adsorção(Rosan et al., 2000) sendo que a sua atividade enzimática é detetável logo nos seus estágios iniciais(Lendenmann et al., 2000).

A película adquirida pode proteger contra a erosão, atuando como uma barreira de difusão ou uma membrana seletiva que evita o contato direto entre os ácidos e a superfície do dente, reduzindo a taxa de dissolução da hidroxiapatite(Cheaib et al., 2011). Quando comparamos a película dentária de pacientes que sofrem de erosão dentária, estes apresentam metade do volume de proteínas presentes normalmente em indivíduos saudáveis(Carpenter et al., 2014). De entre as várias proteínas constituintes destacamos as mucinas. Estas, como já referido, aderem à superfície dentaria inibindo a desmineralização e permanecendo na película mesmo após um ataque erosivo(Cheaib et al., 2011; Delecrode et al., 2015).

Assim a diminuição não só de mucinas, mas também de Proline Rich Proteins (PRP) e estaterinas, que atuam mantendo o meio salivar supersaturado com iões de

cálcio é um potencial causador de erosão dentária(Carpenter et al., 2014; Jarvinen et al., 1991; Lussi et al., 2008; Rytömaa et al., 1998). Esta diminuição pode ser provocada por vários fatores como já referido anteriormente sendo os mais estudados a idade, medicação, radiação da cabeça e pescoço e Síndrome de Sjögren.

Finalmente também devemos ter em consideração a anatomia e localização das peças dentárias. Assim após o estímulo erosivo, diferentes zonas na cavidade oral recuperam o seu pH salivar em tempos diferentes. Nos dentes molares esta recuperação é mais lenta do que por exemplo nas superfícies palatinas dos incisivos superiores talvez devido à morfologia dentária que retém o líquido agressor durante mais tempo(Millward et al., 1997). Numa lesão erosiva esta eliminação deverá ser ainda mais demorada amplificando o efeito erosivo(Lussi et al., 2008).

Devemos considerar também os movimentos dos tecidos moles na duração do efeito erosivo na cavidade oral. Tem sido considerado a ação da língua como fator importante na lesão erosiva devido aos seus movimentos mecânicos após o amolecimento inicial da peça dentária(Lussi et al., 2008).

1.3.2.1.2 Refluxo gastro esofágico

O refluxo gastro esofágico, definido como o relaxamento involuntário do esfíncter esofágico inferior que permite a subida do ácido presente no suco gástrico, é uma patologia relativamente comum a nível mundial(Dundar et al., 2014). Nesta condição o suco gástrico vai para a cavidade oral podendo permanecer tempo suficiente para causar lesões erosivas e, frequentemente estes episódios ocorrem quando o fluxo salivar é reduzido como por exemplo durante o período noturno(Dundar et al., 2014; Ranjitkar et al., 2012).

Estes episódios ocorrem sem envolvimento do sistema nervoso autónomo, e por isso não existe um aumento do fluxo salivar concomitante, existindo um intervalo de tempo em que o ácido gástrico atua sobre a superfície dentária antes que a

diminuição do pH na cavidade oral provoque o aumento do fluxo salivar mas o seu efeito na remineralização do esmalte após um ataque erosivo é controversa(Hara et al., 2006; Jager et al., 2011).

Mesmo em situações em que existe um aumento substancial do fluxo salivar imediatamente antes do refluxo, como nos doentes bulímicos em que existe envolvimento do sistema nervoso autónomo, este não é suficiente para minimizar os danos causados por esta condição(Lussi et al., 2008; Moretto et al., 2015; Saksena et al., 1999).

A investigação nesta área devia ser idealmente baseada em estudos *in vivo*, mas a medição correta da perda de tecido dentário é dificultada pela baixa precisão dos instrumentos disponíveis (West et al., 2011).

1.3.2.1.3 Hábitos Alimentares

Os hábitos alimentares são dos fatores mais importantes no despiste da etiologia de lesões erosivas. Ao considerarmos este fator não só o tipo de alimento ou bebidas acídicas que consumimos é levado em conta, mas também a quantidade, frequência e modo de consumo.

Ao considerarmos a evolução dos padrões de consumo alimentar ao longo dos anos com o aumento do consumo de bebidas acídicas como a Coca-cola® ou o consumo de medicamentos como a aspirina(Sliding et al., 2013) verificamos que existe uma correlação entre o modo de consumo destes potenciais produtos erosivos, por exemplo no tempo que permanecem na cavidade ou o modo de deglutição dos mesmos, com os dentes afetados(Cheng et al., 2009).

Por exemplo o risco de erosão dentária ao beber uma bebida acídica é menor se esta for feita rapidamente uma vez que o tempo de exposição das superfícies

dentárias às bebidas ácidas é menor do que se bebermos um gole prolongado em que a bebida permanece na cavidade oral(Cheng et al., 2009).

Para minimizar este risco ao consumirmos este tipo de bebidas é aconselhável então que esta seja bebida rapidamente de modo a diminuir o tempo de ação erosiva da mesma(Cheng et al., 2009; Johansson et al., 2002). Naturalmente o volume e a frequência de tomas diárias também deve ser reduzidas(Dugmore et al., 2004).

Finalmente devemos estar conscientes de que o consumo destas bebidas gaseificadas afeta não só os tecidos dentários como também materiais restauradores utilizados em Medicina Dentária(Maganur et al., 2015).

1.3.2.1.4. Medicamentos e suplementos dietéticos

Alguns medicamentos e suplementos dietéticos (principalmente, comprimidos de vitamina C) são potencialmente erosivos se estiverem na forma de comprimidos mastigáveis ou bebidas efervescentes. Outros medicamentos podem ter como efeito secundário a hipossaliva a qual indiretamente poderá aumentar o potencial erosivo de outros agentes. Entre estes encontramos antidepressivos, benzodiazepinas, diuréticos e anti-hipertensivos entre outras(Mohammed, 2014; Villa et al., 2016).

Por outro lado, rebuçados ácidos têm sido utilizados como estimulantes da secreção salivar e devido ao seu baixo pH podem provocar o aumento de lesões erosivas(Lussi et al., 2012).

Para contrariar este potencial erosivo fabricantes como a Dentaid® têm colocado na sua composição flúor e cálcio amorfo entre outros constituintes(Tenovuo et al., 2008).

1.3.2.1.5. Higiene Oral

A escovagem dentária normal não possui efeitos nocivos sobre os tecidos dentários hígidos. No entanto superfícies dentárias amolecidas por exposição a produtos ácidos, são vulneráveis à abrasão por ação da escovagem dentária (Lussi et al., 2008). Isto, no entanto, não é motivo para evitar a escovagem. Alguns estudos indicam que é aconselhável bochechar com um elixir com flúor após o estímulo (Magalhães et al., 2009). Além disso a escovagem dentária é um veículo de *uptake* de flúor, útil na prevenção de lesões dentárias (Carvalho et al., 2015).

1.3.2.2. Fatores Comportamentais

Durante e após uma exposição a um estímulo erosivo, os fatores comportamentais desempenham um papel na extensão da lesão erosiva. Estes desafios erosivos podem ocorrer devido à diminuição do fluxo salivar que pode ocorrer devido a níveis elevados de exercício físico, doenças sistémicas, medicamentos ou mesmo um aumento na produção de ácido clorídrico na cavidade gástrica (Lussi et al., 2015; Mulic et al., 2012; Vitali et al., 2002).

Um estilo de vida saudável pode, contrariamente ao esperado, resultar numa pior saúde oral devido a erosão dentária. Em termos dietéticos um consumo elevado de vegetais (que possuem um elevado conteúdo ácido) cria condições para episódios erosivos regulares (Ganss et al., 1999; Herman et al., 2011).

O exercício físico aumenta a perda de fluídos corporais e pode levar à desidratação e à diminuição do fluxo salivar principalmente se aliada a uma dieta rigorosa (Lussi et al., 2008; Mulic et al., 2012; Yoshino et al., 2009).

Relatórios de Jogos Olímpicos de Verão e Inverno indicam a existência de patologias do foro oral entre estes atletas de elite, principalmente ao nível da cárie

dentária seguido de lesões erosivas(Ashley et al., 2015; Needleman et al., 2013; Piccininni et al., 2005).

Quando consideramos os atletas como um todo verificamos que o consumo de bebidas desportivas com conteúdo ácido e concentrações elevadas de açúcar associado ao modo como são consumidas (pequenos goles de frequência elevada) são indicadas como as responsáveis pela má saúde oral desta população(Ashley et al., 2015; Bryant et al., 2011).

Em subgrupos desta população, como os nadadores profissionais, verificou-se ainda um padrão de erosão generalizada devido ao cloro utilizado nas piscinas(Geurtsen, 2000).

Existindo um risco de erosão dentária não só do consumo de bebidas energéticas, mas também do ambiente em que treinam é claro o elevado risco de dano na dentição a que estes atletas se expõem.

Mas não é só a procura de uma vida saudável que pode inadvertidamente causar danos à cavidade oral. O consumo excessivo de álcool também se encontra associado à erosão dentária(Manarte et al., 2009; Meurman et al., 2000; Robb et al., 1990). O vinho, uma bebida popular em todo o mundo, apresenta um pH baixo e baixas concentrações de fosfato e cálcio e desde logo apresenta potencial erosivo(Mandel, 2005).

Enólogos são profissionais que se encontram sob o risco de má saúde oral devido à natureza da sua profissão. Eles em média provam 40 tipos diferentes de vinhos por dia o que implica muitos potenciais episódios erosivos.

1.3.2.3. Fatores nutricionais

Uma grande variedade de bebidas, alimentos e medicamentos, como refrigerantes, bebidas desportivas, sumos, molhos para saladas, doces, chás de ervas, bebidas alcoólicas, vinagre, comprimidos de vitamina C, encontram-se associados a um aumento da erosão dentária (Meurman et al., 1990). Estes representam uma grande proporção dos desafios erosivos e a sua prevalência aumenta quanto maior a quantidade e a frequência de produtos erosivos consumidos.

Estar informado, de quais os alimentos que possuem um potencial erosivo intrínseco, é importante, pois mesmo alimentos considerados como saudáveis podem ter um efeito deletério na cavidade oral. Por exemplo o consumo de chá, considerada uma bebida saudável, pode ter um efeito erosivo superior ao sumo de laranja (Phelan et al., 2003).

A composição destas substâncias vai influenciar o seu potencial erosivo (Lussi et al., 2012). Assim este potencial não é só influenciado pelo seu valor intrínseco de pH mas também pelo seu conteúdo mineral, a sua capacidade tampão e pela capacidade quelante de cálcio (Bartlett, 2005; Lussi et al., 2012) sendo esta última considerada a mais importante na determinação do potencial erosivo (Vitali et al., 2002). Alimentos ou bebidas ácidas saturadas com cálcio, fosfato e flúor podem provocar uma lesão inicial na dentina ou no esmalte podendo esta não evoluir por supersaturação com os iões referidos anteriormente (Lussi et al., 2008; Min et al., 2015).

O iogurte é um exemplo deste tipo de situação. Apesar de o seu valor de pH rondar os 4, a sua elevada concentração de cálcio anula o seu potencial erosivo. Inclusive o consumo de iogurte e mesmo leite leva a uma menor prevalência de lesões erosivas (Salas et al., 2015)

A capacidade erosiva de um alimento será determinada pelo seu valor de pH, mas também pelo tipo de ácido que contém. Assim ácidos como o ácido cítrico existem em solução como uma mistura de iões de hidrogénio, aniões acídicos, e moléculas não dissociadas acídicas sendo que os iões de hidrogénio atacam diretamente a superfície cristalina. Além disso os aniões acídicos como o citrato também formam um complexo removendo-o da matriz cristalina(Featherstone et al., 2006; Lussi et al., 2015). Após o consumo de bebidas cítricas, estes complexos com o citrato podem representar até 32% da concentração de cálcio na saliva, reduzindo a supersaturação acima referida e aumentando a dissolução dos minerais dentários(Meurman et al., 1991).

A sua formulação também contribui para o seu efeito na cavidade oral. Pastilhas ou outros alimentos que se colem aos dentes podem prolongar o efeito erosivo, mantendo o princípio erosivo em contacto com a superfície dentária durante mais tempo(Carvalho et al., 2015).

A quantidade de cálcio e fosfato num alimento é um importante fator para o seu potencial erosivo uma vez que influenciam a concentração no local da desmineralização. Inclusive a adição de suplementos minerais a bebidas acídicas tem apresentado bons resultados(Attin et al., 2003; Hooper et al., 2004; Min et al., 2015).

O flúor também apresenta benefícios teóricos quando comparamos as curvas de saturação de flúor e cálcio em diferentes concentrações. A existência de uma correlação negativa entre a concentração de flúor e o potencial erosivo de uma bebida tem sido reportada na literatura(Lussi et al., 1995; Mahoney et al., 2003; Tehrani et al., 2011). Assim teoricamente, será possível que a presença de flúor ou cálcio num comprimido, e ocorrendo a sua incorporação no esmalte dentário, diminua os efeitos erosivos de substâncias acídicas.

Em resumo o potencial erosivo de uma substância depende não só do seu pH, mas também do tipo de ácido e a sua capacidade para formar complexos com o cálcio

e finalmente pela presença de suplementos minerais (cálcio e/ou flúor) na sua composição.

1.3.3. Métodos de avaliação de erosão dentária *in vitro*

Ao longo dos anos a investigação sobre este tema tem evoluído tendo sido determinados os parâmetros que qualquer modelo utilizado deve respeitar. Entre estes, incluímos a amostra (substrato) sobre a qual iremos aplicar o estímulo erosivo, qual o estímulo erosivo utilizado e finalmente qual a técnica com a qual iremos avaliar o efeito do mesmo sobre a superfície da amostra.

1.3.3.1. Substrato

Para uma melhor simulação das condições que ocorrem na cavidade oral a amostra deve ser de origem humana ou bovina(Shellis et al., 2011). Consideramos os tecidos humanos como o substrato de eleição, mas apresentam algumas dificuldades metodológicas inerentes. Desde a dificuldade inerente à sua obtenção pois regra geral não se encontram hígidos uma vez que são extraídos por cárie extensa(Yassen et al., 2011), a dificuldade em controlar a idade e origem dos mesmos o que pode aumentar a variabilidade intrínseca e logo os resultados obtidos. A possibilidade de infeção cruzada tem sido levantada, portanto existem algumas questões éticas a considerar(Skene, 2002).

Como alternativa à utilização de dentes humanos, dentes de várias outras espécies animais têm sido utilizados(Yassen et al., 2011). No entanto são os dentes bovinos que têm tido mais utilização nos últimos 30 anos(Yassen et al., 2011). Ao contrário dos dentes humanos estes são mais fáceis de obter em bom estado e por terem uma superfície mais plana tornam mais fácil a sua utilização em alguns tipos de estudos(Mellberg, 1992).

Estes dentes bovinos têm sido utilizados com sucesso em diferentes estudos, mas devem ser sempre levadas em consideração as suas diferenças quando comparados com os dentes humanos. Estas diferenças ocorrem mais a nível da organização dos prismas de esmalte(Turssi et al., 2010). De salientar que enquanto os dentes bovinos servem como substitutos em estudos de esmalte, estes já não são adequados para estudos de dentina(Turssi et al., 2010). Finalmente discos de hidroxiapatite são apenas considerados adequados para estudos pilotos *in vitro*(Shellis et al., 2011).

1.3.3.2. Preparação da amostra

Ao realizar estudos *in vitro* de erosão dentária a determinação do estado inicial da superfície dentária é fundamental uma vez que será o referencial para os resultados daí advenientes. Para isso a metodologia de polimento da superfície deverá ser padronizada de forma a garantir a padronização entre amostras(Shellis et al., 2011).

De modo a tentar replicar as condições *in vivo*, as amostras deverão ser expostas a saliva entre 1 a 2 horas(Lendenmann et al., 2000; Shellis et al., 2011) de forma a permitir a formação da película adquirida a qual se sabe possuir efeito protetor perante a exposição a um estímulo erosivo(Shellis et al., 2011). Idealmente a saliva utilizada deverá ser saliva humana recolhida por métodos padronizados(Shellis et al., 2011).

1.3.3.3. Estímulo erosivo

De forma a simular as condições em que o estímulo erosivo ocorre algumas variáveis terão que ser levadas em consideração. São elas:

- a) Princípio ativo erosivo: os ácidos utilizados nos estudos devem refletir o objetivo dos mesmos. Quando realizamos estudos em que o nosso objeto de estudo é uma bebida acídica podemos utilizar amostras diretas das mesmas

embora tenhamos que ter em consideração a possibilidade de existirem diferenças entre lotes no que diz respeito à sua composição. Em alternativa pode utilizar-se uma solução constituída pelos ácidos presentes na bebida, mas isto não reflete todas as variáveis presentes, como por exemplo o efeito de açúcares na película adquirida.

Seja qual for a alternativa escolhida o agente erosivo deve refletir o mais fielmente possível a composição e concentração do produto estudado.

- b) pH: O valor de pH do estímulo erosivo não deve apenas refletir o seu pH “natural”, mas sim o valor a que se chega na cavidade oral. Este dois podem ser diferentes devido à ação da saliva e das características químicas do ácido utilizado.
- c) Agitação: O ritmo a que a solução erosiva se move sobre a superfície a estudar deve ser constante e calibrada.
- d) Tempo e Frequência: A duração do estímulo erosivo deve refletir as condições clínicas encontradas *in vivo* refletindo um hábito alimentar, toma de medicação ou patologia.

Estes elementos devem ser reportados e explicados em todos os estudos realizados.

1.3.3.4. Técnicas de avaliação de esmalte *in vitro*

A escolha de qual técnica de avaliação de alteração de esmalte *in vitro* a utilizar depende de vários fatores. O mais importante é o efeito espectável do ácido utilizado sobre o esmalte pois o tipo de lesão criada e a sua extensão vai determinar qual a técnica mais adequada para a avaliar (Schlueter et al., 2011). O tipo de estudo realizado, se *in vitro* ou *in vivo* é naturalmente um fator importante pois ambos têm técnicas aplicáveis distintas.

Destas algumas são indiretas, medindo a libertação da cálcio ou fosfato, enquanto outras são diretas avaliando as alterações de morfologia, composição ou como iremos ver de seguida as suas propriedades físicas (Schlueter et al., 2011).

As técnicas mais utilizadas são:

- a) Quantificação de minerais dissolvidos: A quantificação de cálcio e fosfato dissolvido sob o efeito de uma solução acídica é um método bem estabelecido na literatura (Grenby, 1996). As técnicas utilizadas recorrem à utilização de um ião seletivo de cálcio (Hara et al., 2008), espectrofotometria de absorção (Joshi et al., 2016) ou mesmo colorimetria (Attin et al., 2005). Todos estes métodos são capazes de detetar concentrações pequenas de minerais, sendo também capazes de distinguir dentina de esmalte e a preparação da amostra não é necessária (Schlueter et al., 2011). No entanto estes métodos não consideram o possível ganho de material na superfície dentária (flúor por exemplo), nem refletem as alterações físicas e morfológicas.
- b) Microrradiografia: A microrradiografia quantifica o conteúdo mineral de uma superfície medindo a degradação de um sinal Raio X que passa pela superfície em estudo quando comparada com uma superfície de alumínio (Schlueter et al., 2011). Neste método a preparação da amostra é exigente (as amostras são cortadas em finas camadas (Joshi et al., 2016)) e a leitura das amostras é demorada (Hara et al., 2005).
- c) Profilometria: Este método quantifica a perda do tecido dentário em relação a uma superfície de referência não tratada (Field et al., 2010). A rugosidade da superfície é determinada utilizando um medidor, que pode ser uma ponta de aço ou diamantada (contato) ou uma luz laser (digital). Este medidor ao percorrer a superfície vai produzir uma réplica das elevações ou depressões da superfície a duas ou três dimensões (Gracia et al., 2010). Se realizado sobre uma superfície aplanada a Profilometria de contacto consegue quantificar a perda de tecido dentário. No entanto como esta superfície poderá estar desmineralizada, a própria ponta pode causar dano na mesma, levando a uma profundidade de erosão errónea (Heurich et al., 2010). A Profilometria digital por sua vez, por não estar em contacto com a superfície, não cria este viés de medição, podendo, no entanto, ser afetada pela cor e transparência da superfície (Rodriguez et al., 2009).
- d) Microdureza: neste método, a perda de dureza, é medida pela resistência, de um substrato à penetração de um indentador. O esmalte, ao contrário

da dentina, é uma excelente superfície para este tipo de método pois apresenta pouca elasticidade sendo resistente a alterações temporais(Herkströter et al., 1989). A elasticidade do material é importante pois em dentina, um substrato mais elástico, uma indentação chega a diminuir até 30% do seu diâmetro com o passar do tempo levando a uma medição falsa(Schwendicke et al., 2014).

Esta técnica é a mais apropriada para medir as lesões iniciais em esmalte pois a primeira etapa de uma lesão erosiva é o amolecimento da superfície dentária(Shellis et al., 2011). Dentro desta técnica dois indentadores são frequentemente utilizados, *Vickers* e *Knoop*. Em ambos o valor de microdureza é calculado com base no comprimento da indentação e a carga utilizada(Schlueter et al., 2011).

Para avaliar esmalte o mais apropriado é o método de *Knoop* pois apresenta um eixo curto e um longo enquanto que o método de *Vickers* tende a criar uma indentação mais profunda influenciando negativamente o resultado(Shellis et al., 2011). Em *Knoop* o indentador penetra até 1.5µm enquanto que *Vickers* pode ir até 5µm sendo por isso considerado o método de *Knoop* como o mais sensível(Joshi et al., 2016).

As amostras são colocadas perpendicularmente ao indentador e necessitam de ter uma superfície aplanada mas é possível obter medições válidas em superfícies curvas(Schlueter et al., 2011) embora mais estudos sejam necessários.

As principais vantagens deste método incluem o seu relativo baixo custo, a sua vasta utilização em estudos(Schlueter et al., 2011) e de poder ser utilizado em conjunto com outras técnicas(Attin, 2006). No entanto em lesões erosivas mais avançadas o método perde a sua utilidade uma vez que as margens da indentação ficam pouco definidas tornando a medição difícil ou mesmo impossível(Joshi et al., 2016; Schlueter et al., 2011) e em situações em que flúor é depositado na superfície, leituras de microdureza podem não ser representativas(Schlueter et al., 2011).

1.3.4. Terapia de lesões erosivas

1.3.4.1. Terapia preventiva

O principal objetivo em qualquer terapia preventiva é a de impedir o surgimento das lesões ou se já presentes impedir a sua progressão pois podem levar a danos consideráveis à peça dentária com perda de função e estética(Ren, 2011).

Uma história clínica minuciosa associada à realização de exames objetivos é o ponto onde se começa a identificar todos os fatores etiológicos. Aqui podemos encontrar como já referidos, hábitos dietéticos, redução dos fluxos salivares ou a presença de refluxo gastro esofágico. Neste último caso um médico dentista pode ser um fator importante para o encaminhamento para o seu médico assistente para despiste desta condição(Carvalho et al., 2015; Lussi, 2006).

As lesões erosivas geralmente estão associadas à hipossaliva e por isso é recomendado a toma de antiácidos e/ou estimulantes gustativos de secreção salivar(Davies, 2000; Donovan et al., 2009; Farrokhi et al., 2007). A prescrição de pilocarpina é uma terapia comum(Donovan et al., 2009), mas apresenta vários efeitos secundários como diurese, cefaleia, sudção, arritmia. Apesar da sua utilização comum como anti hipossialico uma revisão recente não encontrou evidência significativa que esta tenha uma melhor performance que o diferentes controlos ou que exista ela consiga estimular o fluxo estimulado, estando o seu feito limitado ao fluxo não estimulado(Riley et al., 2017; Yang et al., 2016).

Se por outro lado a causa das lesões erosivas seja de causa extrínseca (hábitos alimentares, risco profissional) então as seguintes instruções são recomendadas (Carvalho et al., 2015; Dundar et al., 2014; Lussi, 2006; Ren, 2011):

- a) Reduzir a frequência de consumo dos alimentos e bebidas com potencial erosivo identificados.
- b) Evitar hábitos alimentares que prolonguem o tempo de contacto do ácido com a superfície dentária. Beber com palhinha pode reduzir este tempo de contacto. Após consumo da bebida erosiva, bochechar com água ou beber leite para acelerar a remoção do ácido e ajudar o pH a voltar ao normal.
- c) Comprimidos acídicos como a vitamina C não devem ser mastigados, mas sim engolidos reduzindo assim o tempo de contacto.
- d) Em caso de risco profissional tentar utilizar proteção adequada contra, por exemplo, vapores e fluidos acídicos.
- e) Evitar a escovagem dentária antes do estímulo erosivo pois a película adquirida dá alguma proteção às peças dentárias.
- f) A escova dentária deve ser suave e a pasta deve ter uma abrasividade baixa e flúor presente na sua composição.
- g) Flúor tópico deve ser utilizado periodicamente.
- h) O fluxo salivar deve ser aumentado recorrendo a estimulantes gustativos de secreção salivar.
- i) Aumentar a resistência à dissolução acídica pela adição de suplementos de cálcio às bebidas acídicas (40mmol/L é considerado adequado).
- j) Evitar fumar e o consumo de álcool pois exacerbam a sensação de boca seca (Ramos-Casals et al., 2005).

Se situações de hipersensibilidade já estiverem presentes por vezes ainda é possível regredir a mesma com a aplicação de vernizes mas estes têm uma duração limitada no controlo da dor podendo ser necessário tratamento restaurador ou mesmo endodôntico (Carvalho et al., 2015).

Em 2011 a companhia Dentaïd® (Barcelona, Espanha) lança em Portugal, um sistema de cuidados paliativos para a xerostomia (Xeros®) o qual contém uma gama de produtos (gel, pasta de dentes, elixir, spray e comprimidos) com o intuito de serem utilizados pelo paciente em diferentes alturas do dia pretendendo melhorar a sua qualidade de vida nas suas diferentes vertentes. Segundo o fabricante, o gel possui propriedades hidratantes, enquanto que a pasta de dentes e colutório, estão isentas de substâncias adstringentes ou agressivas para a mucosa oral (tal como lauril sulfato de sódio ou mentol) e possuem, segundo o fabricante, na sua constituição alegados agentes protetores e regenerantes como a alantoína e a betaína(Dentaïd, 2010). O xilitol, presente em ambas as formulações, combinaria este efeito hidratante com um efeito protetor do esmalte dentário. Finalmente o spray e os comprimidos, possuem na sua constituição um ácido para estimular a secreção salivar, xilitol e também flúor, com o intuito de contrariar os possíveis efeitos nocivos dos estímulos erosivos como já demonstrada em outros estudos(Lussi et al., 1998).

Em situações mais graves, mas em pacientes ainda com reserva funcional a pilocarpina oral e cevimelina, com devidas reservas referidas anteriormente, podem ser consideradas. As doses recomendadas nestes fármacos são de 5 mg de 6 em 6 horas para a pilocarpina e 30 mg de cevimelina de 8 em 8h. No entanto ambos os fármacos apresentam efeitos secundários como arritmias, diurese, cefaleias, náusea visão desfocada entre outras.

1.3.4.2. Terapia Restauradora

A terapia restauradora tem como objetivo restabelecer a funcionalidade e a estética mas devem ser sempre utilizadas em conjunto com terapia preventiva(Carvalho et al., 2015). Inclusive quando são realizadas as consultas de controlo não devem ser apenas despistadas as lesões de cárie mas também as lesões não cariogénicas (como as superfícies brilhantes polidas)(Peutzfeldt et al., 2014).

A aplicação de vernizes de flúor têm tido bons resultados em lesões iniciais impedindo a progressão de lesões em resposta a estímulos erosivos de bebidas gaseificadas(Murakami et al., 2009).

A decisão de recorrer a uma solução restauradora deve ocorrer quando a estrutura dentária está comprometida, com hipersensibilidade, com função e estética comprometida e exposição pulpar iminente(Dundar et al., 2014).

Se apenas houver comprometimento de esmalte restaurações diretas são recomendadas mas poderá haver extensa destruição coronária situação em que deverá ser necessário tratamento e restaurações indiretas(Peutzfeldt et al., 2014). A superfície de esmalte erodida apresenta características similares ao esmalte gravado com ácido fosfórico mas parece provável que a sua adesividade permaneça igual(Attin et al., 2014).

Nos casos mais avançados com exposição de dentina o caso torna-se mais complicado. A dentina exposta, devido ao resultado dos processos erosivos, torna-se esclerótica apresentando uma zona brilhante hipermineralizada com oclusão dos tubos dentinários(Tay et al., 2004). Esta oclusão dos túbulos dentinários diminui a união com o adesivo impedindo a formação dos *tags* dentinários(Tay et al., 2004). Para melhorar esta adesão dois mecanismos têm sido estudados: um químico e um mecânico. O químico tem por base a aplicação de ácido fosfórico o dobro do tempo ou com a alteração da técnica para *etch and rinse* em dois passos(Lopes et al., 2011). A utilização de adesivos *etch and rinse* de dois passos ou sistemas adesivos *self etch* de um ou dois passos não provocou alterações na força adesiva(Oliveira et al., 2012).

O método mecânico por sua vez passa pela realização de pequenos sulcos com broca de diamante(Zimmerli et al., 2012) ou um pré-tratamento com um laser ER,Cr:YSGG(Sun et al., 2015). Finalmente têm sido desenvolvidos estudos em que é pré aplicado uma solução de 35% cloro e estanho que, utilizado em conjunto com um adesivo *self etch*, aumenta a força adesiva com a dentina mas mais estudos são

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

necessários antes de iniciar os estudos clínicos(Peutzfeldt al., 2014; Schlueter et al., 2013).

Em relação ao material restaurador as resinas compostas e as cerâmicas são, apesar de também afetadas, as que apresentam maior durabilidade(Peutzfeldt et al., 2014).

1.4. ENQUADRAMENTO DO ESTUDO

Este projeto assentou então em 3 grandes vertentes.

Na primeira vertente comparámos num ensaio clínico a efetividade e segurança de dois estimulantes gustativos da secreção salivar, o Xeros® e o SST® com diferentes composições, numa população com Síndrome de Sjögren Primária hipossialica.

Na segunda vertente, foram validadas e realizadas versões portuguesas de questionários de saúde oral, designadamente sobre xerostomia e qualidade de vida, paralelamente aos testes de efetividade e segurança comparando o sistema Xeros® com um colutório de prática corrente para pacientes hipossialicos (CPC).

Finalmente na terceira vertente foram avaliados *in vitro* os efeitos de dois EGSS, Xeros® e SST®, sobre a estrutura do esmalte dentário verificando se existem alterações a nível da sua microdureza. Para isso foi desenvolvido pelo nosso grupo um novo modelo experimental *in vitro* que simula as condições de pH salivar, humidade e temperatura da cavidade oral aquando da utilização dos EGSS. As condições de pH salivar durante a utilização dos EGSS foram determinadas aquando da realização da primeira vertente do projeto.

De seguida serão sumarizados os objetivos e hipóteses colocadas em cada um dos diferentes campos estudados.

1.5. OBJETIVOS E HIPÓTESES

1.5.1. Determinação dos efeitos de Estimulantes Gustativos de Secreção Salivar na saliva e erosão dentária.

OBJETIVOS

- Comparar os efeitos de um EGSS de nova geração (à base de ácido málico) com um EGSS tradicional (à base de ácido cítrico), na variação de pH salivar e fluxo salivar numa população com Síndrome Sjögren Primária.

HIPÓTESES

- Existe uma diferença significativa na variação do pH salivar induzida pelos EGSS em pacientes com Síndrome de Sjögren Primária.
- Existe uma diferença significativa no fluxo salivar total induzido pelos EGSS em pacientes com Síndrome de Sjögren.
- Existe uma diferença significativa na variação de fluxo salivar, pH salivar e número de episódios erosivos entre os dois EGSS.

1.5.2. Qualidade de vida e diferentes parâmetros orais numa população com Síndrome Sjögren Primária.

OBJETIVOS

- Validação da versão portuguesa de inquéritos de qualidade de vida nomeadamente a Escala de Xerostomia (XI-5) e Perfil do impacto da saúde oral (OHIP-14).
- Avaliação do impacto do SSP na Qualidade de Vida (QV) desta população.
- Comparação do impacto dos diferentes EGSS na QV de pacientes com SSP.
- Relacionar os resultados obtidos nos questionários da QV com os valores objetivos de os fluxos salivares não estimulados (FSNE), fluxos salivares estimulados mecanicamente (FSEM) e fluxos salivares estimulados gustativamente (FSEG).

HIPÓTESES

- A hipossalialia associada à Síndrome de Sjögren Primária (SSP) apresenta valores reduzidos nos inquéritos de qualidade de vida;
- A prevalência dos sintomas de hipossalialia tem um efeito inversamente proporcional aos valores obtidos no preenchimento dos inquéritos de qualidade de vida em pacientes com SSP
- A utilização de EGSS tem impacto na qualidade de vida dos pacientes com SSP.

1.5.3. Estudo *in vitro* para determinar efeitos de EGSS na microdureza e superfície do esmalte

OBJETIVOS

- Desenvolver um modelo *in vitro* que permita reproduzir o mais perto possível a realidade do que se passa na cavidade oral durante a utilização destes EGSS.
- Verificar se existem alterações da microdureza (teste de *Knoop*) do esmalte da superfície dentária quando exposto a diferentes aplicações de um EGSS de nova geração (Xeros®), e um EGSS tradicional (SST®) à base de ácido cítrico.

HIPÓTESES

- Existem diferenças significativas na dureza após exposição aos diferentes EGSS.
- Existem diferenças significativas na dureza do esmalte dentário entre os EGSS utilizados.

1.6. INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

O recrutamento de voluntários para a realização de estudos envolvendo a Síndrome de Sjögren foi realizada no Instituto Português de Reumatologia por médicos da instituição. Isto cumpriu um objetivo estratégico da Universidade de Lisboa para o desenvolvimento de conhecimento multidisciplinar. As colheitas salivares, determinação do pH salivar, capacidade tampão e preenchimento de questionários foram realizadas pelo Grupo de Investigação em Biologia e Bioquímica Oral do Laboratório de Instrumentação, Engenharia Biomédica e Física das Radiações.

Para o estudo do efeito dos EGSS no esmalte dentário foi escolhido o teste de microdureza de *Knoop*. No mesmo espírito de potenciação dos recursos e saber existentes, a colaboração entre o GIBBO com o Departamento de Biomateriais, grupos da mesma unidade de investigação (UICOB-FMDUL), permitiu a conclusão com sucesso deste projeto.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPÍTULO II

DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE SECREÇÃO SALIVAR NA SALIVA E EROSÃO DENTÁRIA.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Neste capítulo iremos então descrever o estudo com o título “Determinação dos efeitos de Estimulantes Gustativos de Secreção Salivar na saliva e erosão dentária” na sua metodologia, resultados obtidos e ainda a análise dos mesmos. Estes resultados foram devidamente publicados sob a forma de artigo científico no *Journal of Oral Pathology & Medicine* com um fator de impacto de 2,043 (da Silva Marques et al., 2011).

2.1 Materiais e métodos

2.1.1. Identificação do projeto

Instituições onde decorreu:

- Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.
- Instituto Português de Reumatologia.

Investigadores envolvidos:

- António Duarte Sola Pereira da Mata, DDS, FICD, Ph.D. (Investigador Principal).
- Duarte Nuno da Silva Marques, DDS, Ph.D.
- José Vaz Patto, MD.
- Filipe Barcelos, MD.
- João Pedro Almeida Rato Amaral, DDS, MSc.

2.1.1. Contextualização da linha de investigação.

Em pacientes hipossialicos com SSP, comparou-se um novo estimulante gustativo da secreção salivar (EGSS) com ácido málico, flúor e xilitol (Sistema Xeros[®], Dentaïd[®]) com um EGSS à base de ácido cítrico (SST[®]), no que diz respeito a:

- Alteração da secreção salivar (fluxo salivar estimulado gustativamente);
- Potencial erosivo (alteração do pH salivar);

2.1.2. Voluntários no estudo

Foi realizado um recrutamento sequencial de pacientes com Síndrome de Sjögren Primária de acordo com critérios do *European-American Consensus Group* devido à sua inclusão de sintomas glandulares quando comparado com o American

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

College of Rheumatology(Vitali et al., 2002), acompanhados no Instituto Português de Reumatologia de Lisboa.

Foram definidos como critérios de inclusão e exclusão:

Exclusão:

- Utilização de Prótese total removível.
- Grávidas, lactantes
- Não fluentes em Português

Inclusão:

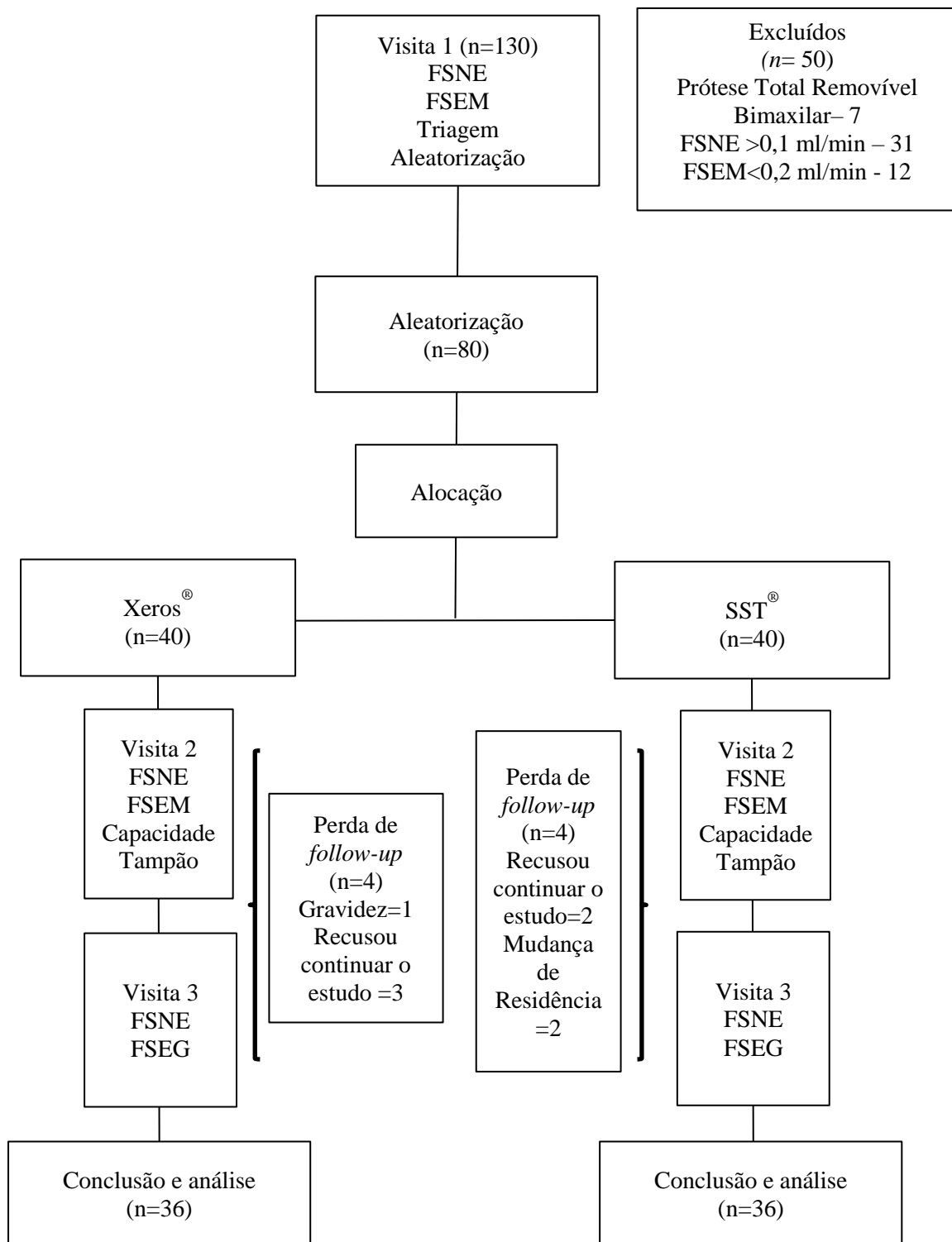
- Pacientes com SSP de acordo com critérios do *European-American Consensus Group*.
- Fluxo salivar não estimulado inferior a 0,1 ml/min.
- Fluxo salivar estimulado mecanicamente superior a 0,2 ml/min.

Foram avaliados 130 pacientes dos quais 80 cumpriam os critérios de inclusão e após o seu consentimento esclarecido e informado, foram consecutiva e aleatoriamente alocados a uma de duas intervenções com o auxílio de um *software* informático (GraphPad® Software QuickCalcs Web site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>). As amostras salivares foram analisadas no Instituto de Reumatologia e no laboratório do Grupo de Investigação em Bioquímica e Biologia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

2.1.3. Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico controlado e aleatorizado, com dois grupos paralelos, o qual teve a duração de oito meses. O protocolo do estudo foi aprovado previamente pelas Comissões de Ética das instituições envolvidas (FMDUL e IPR) e registado em [controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) com o número de registo ISRCTN39262348.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária



FSNE: Fluxo Salivar Não Estimulado.
 FSEM: Fluxo Salivar Estimulado Mecanicamente.
 FSEG: Fluxo Salivar Estimulado Gustativamente.

Figura 13 – Desenho do Ensaio clínico realizado no IPR e alocação de pacientes ao longo do mesmo seguindo as orientações CONSORT.

2.1.4. Procedimento experimental

2.1.4.1. Instruções aos pacientes

Os voluntários neste estudo foram instruídos para se apresentarem no IPR nos dias das consultas agendadas durante a tarde. Foi-lhes solicitado que não ingerissem alimentos (exceto água) nas 2 horas anteriores à consulta. Os pacientes escovaram os dentes através de uma técnica de higiene oral padronizada (método de Bass), usando uma escova manual descartável com cerdas macias com dentífrico incluído (Medibase®, EUA).

Os voluntários aguardaram pelo menos 1 hora após a escovagem dentária para que pudessem ser submetidos aos procedimentos integrados no protocolo de investigação, por forma a minimizar os efeitos da variação na composição e no fluxo salivares por ação da escovagem.

2.1.4.2. Procedimentos clínicos

2.1.4.2.1 Sialometrias

Todas as colheitas foram realizadas seguindo uma técnica modificada pelo nosso grupo de investigação com base em métodos previamente estabelecidos (da Mata et al., 2009; Navazesh et al., 1982; Navazesh, 1993).

2.1.4.2.1.1. Secreção salivar não estimulada (SSNE)

O fluxo de secreção salivar não estimulado (secreção basal ou em repouso) foi determinado através da recolha de saliva não estimulada durante 15 minutos (Navazesh et al., 1982).

Durante a colheita de saliva em repouso, os pacientes permaneceram sentados de olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente e para baixo e em silêncio. Os pacientes engoliram toda a saliva presente na cavidade oral imediatamente antes de iniciar o período de colheita. Durante 15 minutos foram instruídos para a colheita de toda a saliva secretada num tubo de centrífuga de 15 ml previamente pesado. Depois deste procedimento, a massa do tubo com a saliva foi determinada com recurso a uma balança (ABG, KERN & SOHN GmbH, Alemanha)

calculando-se posteriormente o fluxo de secreção salivar não estimulada expressa em ml/min.



Figura 14 - Posição de recolha de saliva utilizada.

2.1.4.2.1.2. Secreção salivar estimulada mecanicamente (SSEM)

Os pacientes foram instruídos para deglutir toda a saliva presente na cavidade oral e imediatamente antes de iniciarem o período de colheita receberam um cubo de parafina (CRT Buffer®, Ivoclar-Vivadent, Liechtenstein) para mascar. Durante 20 minutos deixaram acumular a saliva intraoralmente (sem cuspir, nem engolir), enquanto se procedeu à estimulação mecânica da secreção salivar (mastigação), recolhendo a mesma em intervalos de tempo pré-estabelecidos. A saliva produzida durante esse tempo foi colhida em tubos de centrífuga previamente pesados para cada tempo pré-determinado (2', 4', 6', 8', 10', 15' e 20'). Após a colheita, determinou-se a massa final de cada tubo para se proceder ao cálculo do fluxo de secreção salivar estimulada mecanicamente, expresso em ml/min.

A estimulação salivar mecânica serviu para determinar a capacidade individual de secreção salivar e permitiu avaliar a homogeneidade da capacidade funcional nos dois grupos a estudar.

2.1.4.2.1.3. Secreção salivar estimulada gustativamente (SSEG)

Para determinar a secreção salivar estimulada gustativamente os pacientes engoliram toda a saliva presente na cavidade oral e de seguida foi-lhes administrado, de acordo com o grupo de estudo em que se incluíam, um dos estimulantes gustativos de secreção salivar. Os voluntários colocaram então o comprimido no dorso da língua e solicitou-se aos mesmos para dar uma indicação aos investigadores aquando da dissolução completa do comprimido. O cronómetro foi iniciado e as amostras de saliva foram colhidas em tubos de centrífuga previamente pesados nos tempos pré-determinados (2', 4', 6', 8', 10', 15' e 20'). Os tubos de centrífuga já com a saliva recolhida no seu interior, foram pesados novamente. Com estes valores procedeu-se ao cálculo do fluxo de secreção salivar estimulada gustativamente, expresso em ml/min.

2.1.4.3. Procedimentos laboratoriais

2.1.4.3.1. Medição do pH salivar

O pH salivar das amostras foi determinado com um microeléctrodo de pH (electro de INLAB 423[®], Meter Toledo, EUA). Foram realizadas três medições por amostra e calculada a sua média aritmética. A acuidade do medidor de pH foi verificada a cada 20 medições, usando soluções de pH padronizadas para aferir a fiabilidade das medições. Sempre que os valores lidos não correspondiam aos valores das soluções padrão, o microeléctrodo foi novamente calibrado.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária



Figura 15 - Electro de INLAB 423®, Meter Toledo, EUA

2.1.4.3.2. Determinação da capacidade tampão

A capacidade tampão da saliva foi determinada pelo método modificado de Kitasato *et al.* (da Mata *et al.*, 2009; Kitasako *et al.*, 2005). Depois da colheita inicial da saliva estimulada mecanicamente durante os 8 primeiros minutos, 500 μL de saliva foram colocados num tubo *ependorf* 1,5ml (Eppendorf®, Alemanha) e um microeléctrodo de pH (electro de INLAB 423®, Meter Toledo, EUA) foi utilizado para medir imediatamente o valor de pH durante 30 segundos.

Posteriormente, 50 μL de HCl (Merck, Daarmstad, Alemanha) foram adicionados à amostra e o pH medido. A capacidade tampão foi incluída numa de 3 categorias: alta (pH salivar superior a 5,5), média (pH salivar entre 4,5 e 5,5) e baixa (pH salivar inferior a 4,5) capacidade de tampão.

2.1.5. Desfechos

2.1.5.1. Desfechos primários

Foi definido como desfecho primário o tempo com pH salivar inferior a 4,5 induzido pelo estimulante gustativo, expresso em média de minutos (intervalo de confiança de 95%). Por forma a quantificar as diferenças no risco de potencial erosivo em cada grupo, foram considerados como número de eventos com períodos com pH salivar inferior a 4,5 superiores a um minuto. Foram realizados cálculos adicionais para determinar a redução do risco absoluto (RRA) e o número necessário tratar (NNT), em função das respetivas taxas de eventos.

2.1.5.2. Desfechos secundários

Como desfechos secundários foram definidas as seguintes variáveis:

- Variações do pH salivar induzidas pelo estimulante gustativo, em função do tempo, expressas como média (intervalo de confiança de 95%) das três medições de pH das amostras obtidas em cada tempo de avaliação.
- Fluxo salivar induzido pelo estimulante gustativo expresso em ml/min numa média (intervalo de confiança de 95%) do fluxo obtido nos diferentes tempos.
- Fluxos salivares totais foram calculados e expressos em ml/min como a média e intervalo de confiança de 95% do volume total (calculada dividindo a massa obtida pela densidade salivar de 1,004) de saliva estimulada dividido pelo tempo total de cada série experimental. Para a saliva basal esta foi dividida por 15 minutos. Para a colheita utilizando um dos estimulantes o volume foi dividido pelo intervalo de tempo decorrido entre colheitas.
- Débitos salivares finais, definidos como a diferença entre o fluxo estimulado e o fluxo basal e expressos em ml/min.

2.1.6. Dimensão da amostra

O cálculo da dimensão da amostra baseou-se num efeito esperado no grupo de controlo de pelo menos 95% eventos de decréscimo de pH abaixo de 4,5 durante pelo menos 1 min, de acordo com os resultados previamente publicados pelo nosso grupo (da Mata et al., 2009).

Por forma a comparar as taxas de eventos nos dois grupos recorrendo à utilização de um teste exato de Fisher, com a capacidade de detetar uma diferença de 25% entre os dois grupos com um poder de 80% e um nível de significância de 0,05, seriam necessários pelo menos 30 voluntários efetivos por grupo. Recrutaram-se 40 pacientes por grupo, o que permitiria um viés de atribuição até 25%.

2.1.7. Aleatorização

A aleatorização dos voluntários no estudo foi realizada através de uma técnica computadorizada, com recurso a *software* informático (GraphPad[®] Software QuickCalcs Web site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>). Tanto o estimulante gustativo de secreção salivar tradicional, como o novo estimulante gustativo de secreção salivar foram transferidos por operadores não envolvidos diretamente na componente clínica para dois recipientes opacos idênticos designados de A e B contendo respetivamente, o estimulante gustativo de secreção salivar Xeros[®] e o estimulante gustativo de secreção salivar SST[®].

Um código para a aleatorização foi guardado num envelope opaco, mantido num ambiente seguro, que apenas foi aberto no final do estudo. Os dados foram analisados por uma terceira entidade que não dispunha dos resultados da alocação, que nesta fase foram apenas referidos como tratamento A ou tratamento B na folha de trabalho do SPSS (SPSS versão 23, Inc, Chicago, EUA).

2.1.8. Análise estatística

Todos os dados recolhidos foram analisados segundo o plano pré-estabelecido. A análise estatística foi realizada com recurso a um programa informático (SPSS versão 23, SPSS Inc, Chicago, IL).

As variáveis discretas foram analisadas através do teste de Fisher e comparação direta de intervalos de confiança a 95%.

As médias dos fluxos salivares, pH salivar e tempo de pH salivar abaixo de 4,5 foram comparadas por testes de hipóteses do tipo *t* de *Student* emparelhado ou independente conforme apropriado, teste de análise de variância (ANOVA) e testes *post Hoc* (Tamhanes). A significância foi considerada nos dois sentidos da comparação.

A redução do risco absoluto (RRA) e o número necessário tratar (NNT) foram calculados com os respetivos intervalos de confiança de modo a providenciar uma medida associativa de redução do potencial risco de erosão dentária e o número de pacientes necessários tratar até um episódio potencialmente erosivo ser evitado, respetivamente. Estes resultados foram analisados com testes de Fisher e teste *t*-Student, emparelhado ou independente. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

2.2. Resultados

Neste capítulo iremos apresentar resultados decorrentes do estudo e devidamente publicados sob a forma de artigo científico no *Journal of Oral Pathology & Medicine*, com um fator de impacto de 2,043(da Silva Marques et al., 2011) , referentes aos efeitos dos EGSS no pH salivar, fluxo salivar (FSNE, FSEM e FSEG) e debito salivar numa população recrutada no IPR. Os resultados foram expressos como média e com um intervalo de confiança de 95%. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

2.2.1 Caracterização da população

	Xeros®	SST®
Sexo Masculino	0	0
Sexo Feminino	36	36
Idade	56,2 [52,4-59,9]	60,7 [56,8-64,6]
Fluxo Salivar não Estimulado (ml.min ⁻¹)	0,07 [0,05-0,08]	0,07 [0,05-0,08]
Fluxo Salivar Estimulado Mecanicamente (ml.min ⁻¹)	0,44[0,35-0,54]	0,42 [0,32-0,52]

Tabela 7 – Características iniciais da população recrutada. Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito ao género, idade, e fluxos salivares.

2.2.2. Variação do pH salivar

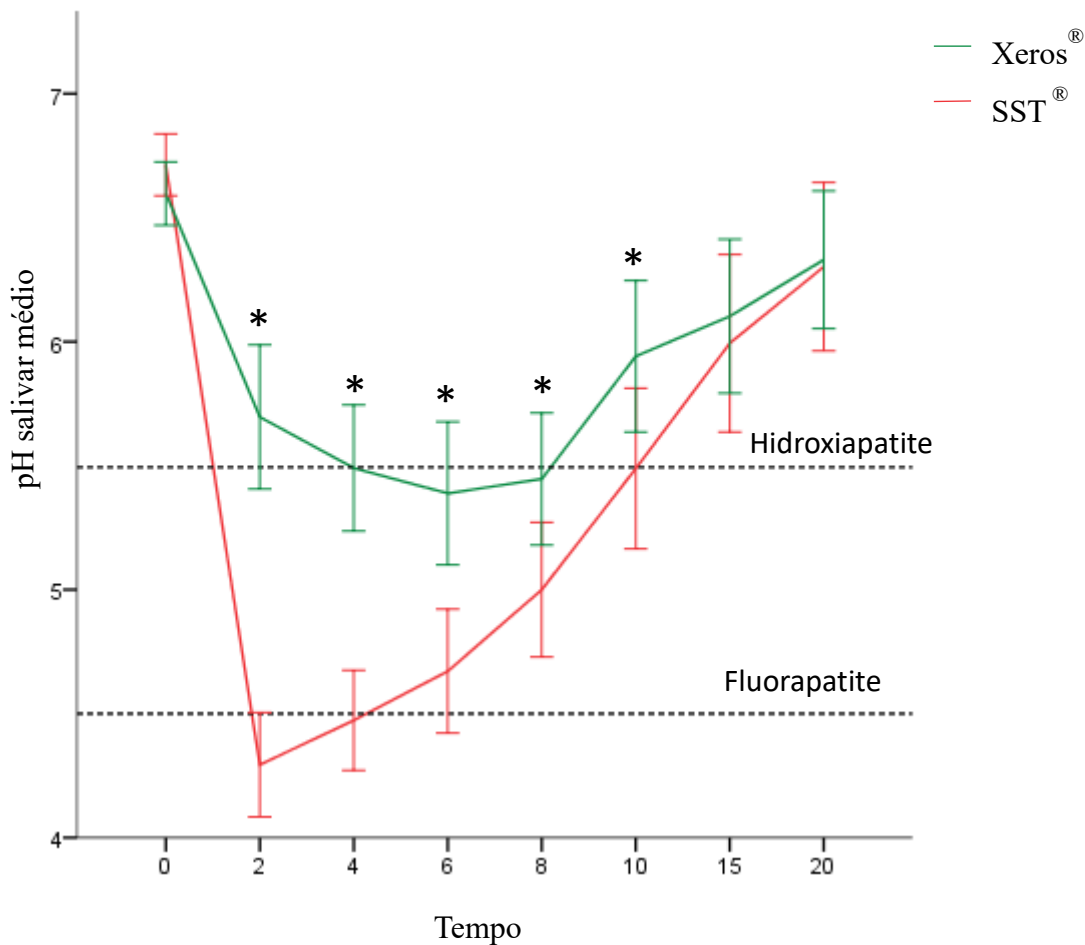


Gráfico 1 – Variação do pH salivar ao longo do tempo calculado como média e intervalo de confiança de 95%. Em ambos os grupos os EGSS provocaram uma diminuição significativa do pH salivar seguido de uma recuperação lenta. Para o Xeros® a diminuição dos valores de pH salivar foi significativamente menos acentuada para os primeiros 10 minutos de exposição quando comparado com o SST®.

2.2.3. Tempo de exposição a pH salivar inferior a 4,5

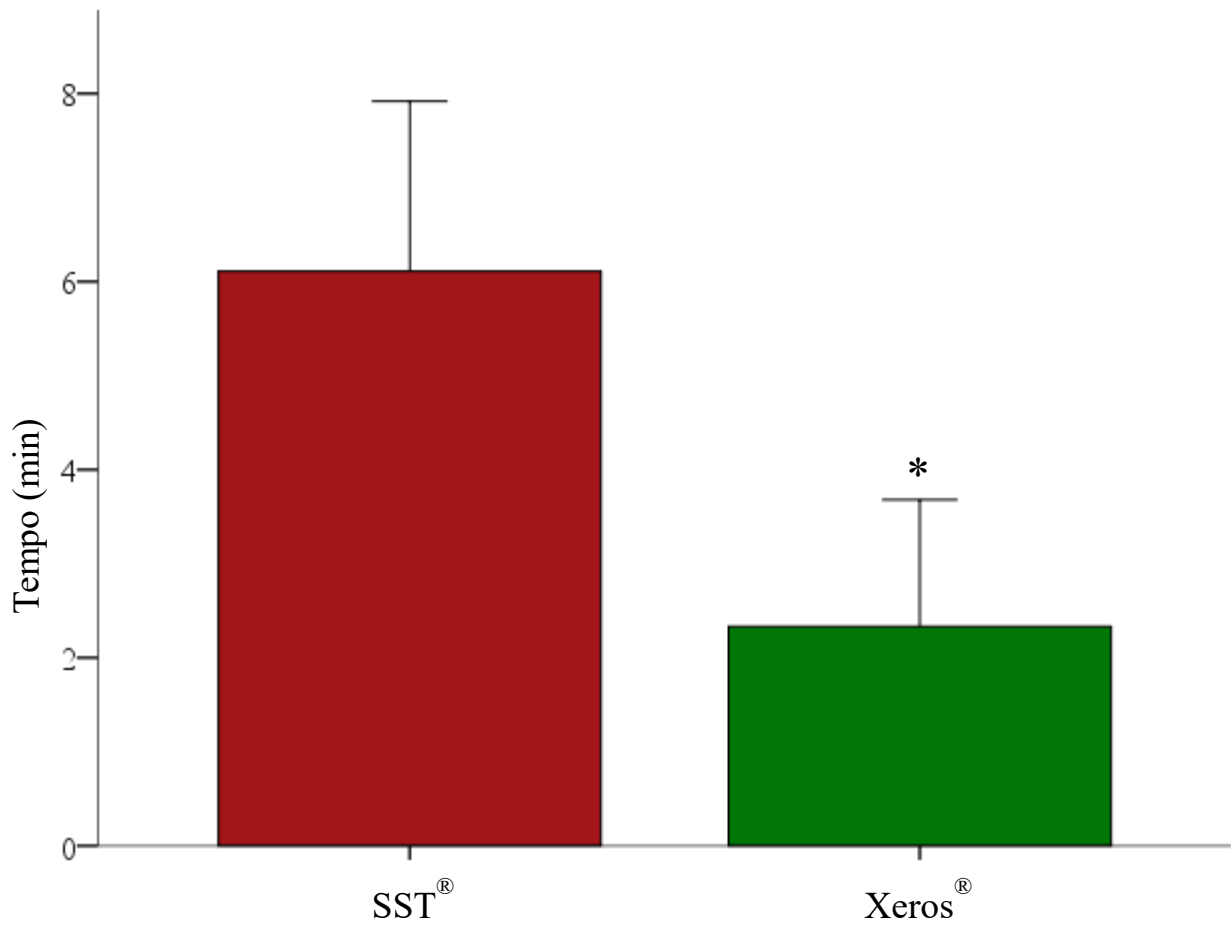


Gráfico 2 –Potencial Erosivo definido como intervalo de tempo com pH salivar inferior a 4,5 como média e intervalo de confiança de 95%. O tempo de potencial erosivo ao qual os pacientes se encontraram expostos variou, sendo significativamente mais baixo para o produto Xeros®.

2.2.6. Tempo de exposição a pH salivar inferior a 4,5 de acordo com a sua capacidade tampão

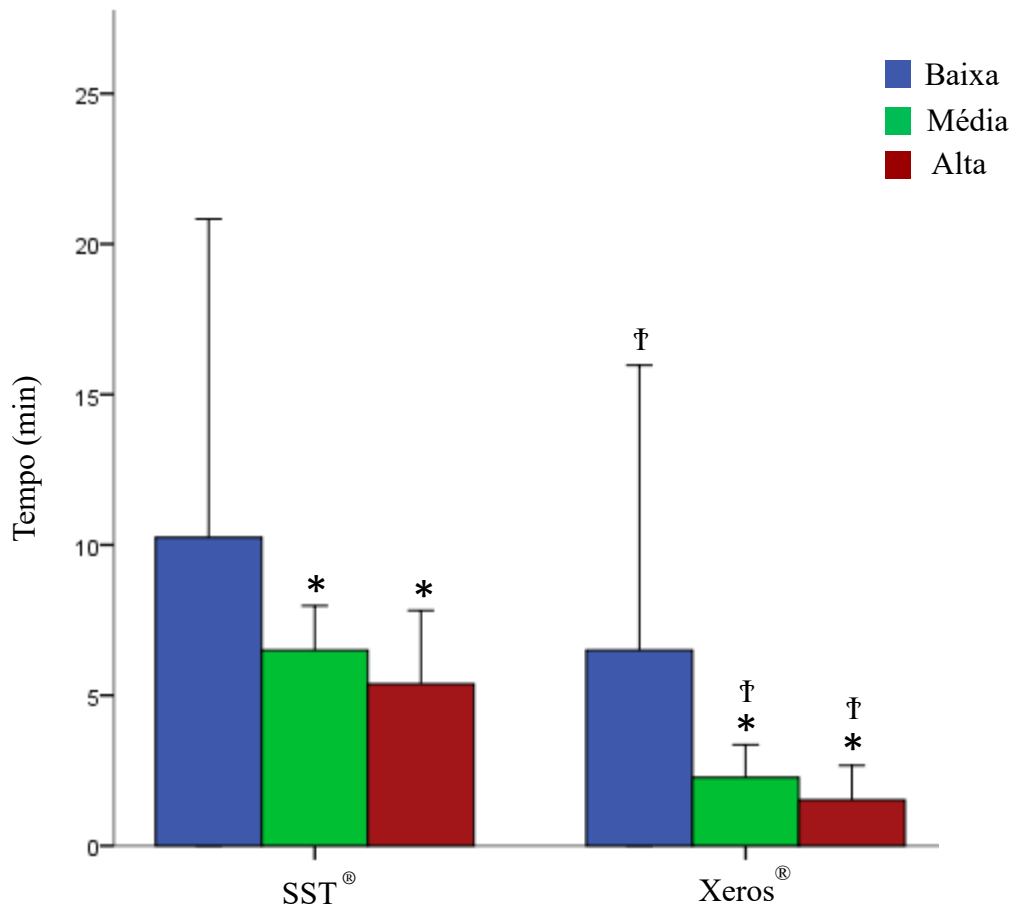


Gráfico 3 – Tempo de exposição médio a pH inferior a 4,5 com intervalo de confiança 95%. Registou-se uma progressiva diminuição do tempo à medida que a capacidade tampão aumentava. Existiram diferenças significativas entre cada categoria dentro de cada grupo (*). Existiram diferenças significativas entre os dois grupos (†).

2.2.4. pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto

	Presente	Ausente	Total
Grupo SST®	30	6	36
Grupo Xeros®	11	25	36
Total	41	31	72

Tabela 8 – pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto. Frequência de distribuição do número de voluntários em cada grupo com pelo menos um episódio em que o pH salivar é inferior a 4,5 por mais de um minuto. Existiu uma redução de risco absoluto de 52% e o número necessário tratar calculado foi de 2.

2.2.5. Fluxo salivar estimulado por EGGS

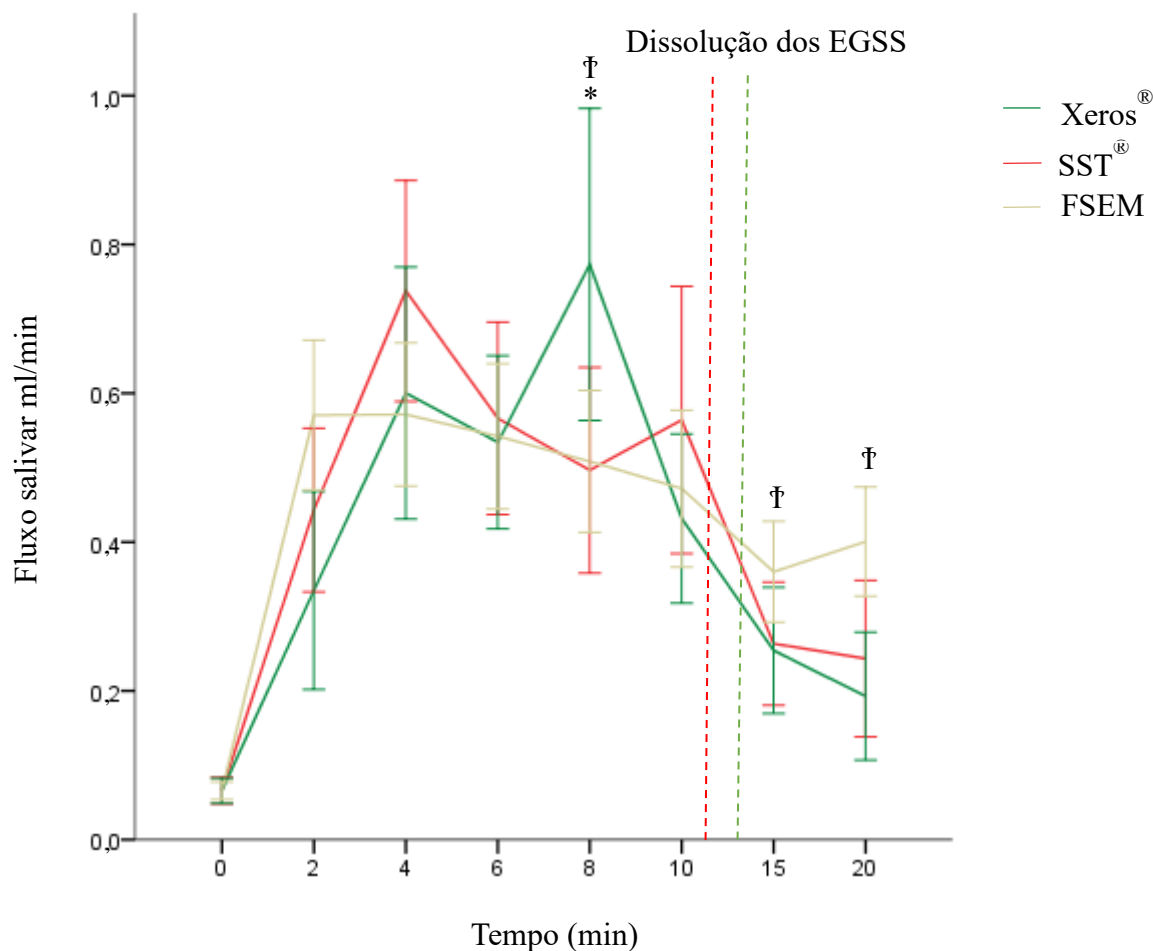


Gráfico 4 – Média e intervalo de confiança de 95% da variação do fluxo salivar ao longo de 20 minutos. Em todos os grupos existiu um aumento significativo do fluxo salivar estimulado existindo diferenças significativas (*) entre o grupo Xeros® e o grupo SST® aos 8 minutos. Existiram também diferenças significativas entre o grupo Xeros® e o FSEM (†) aos 8', 15' e 20' minutos.

2.2.7. Secreção salivar nos dois grupos

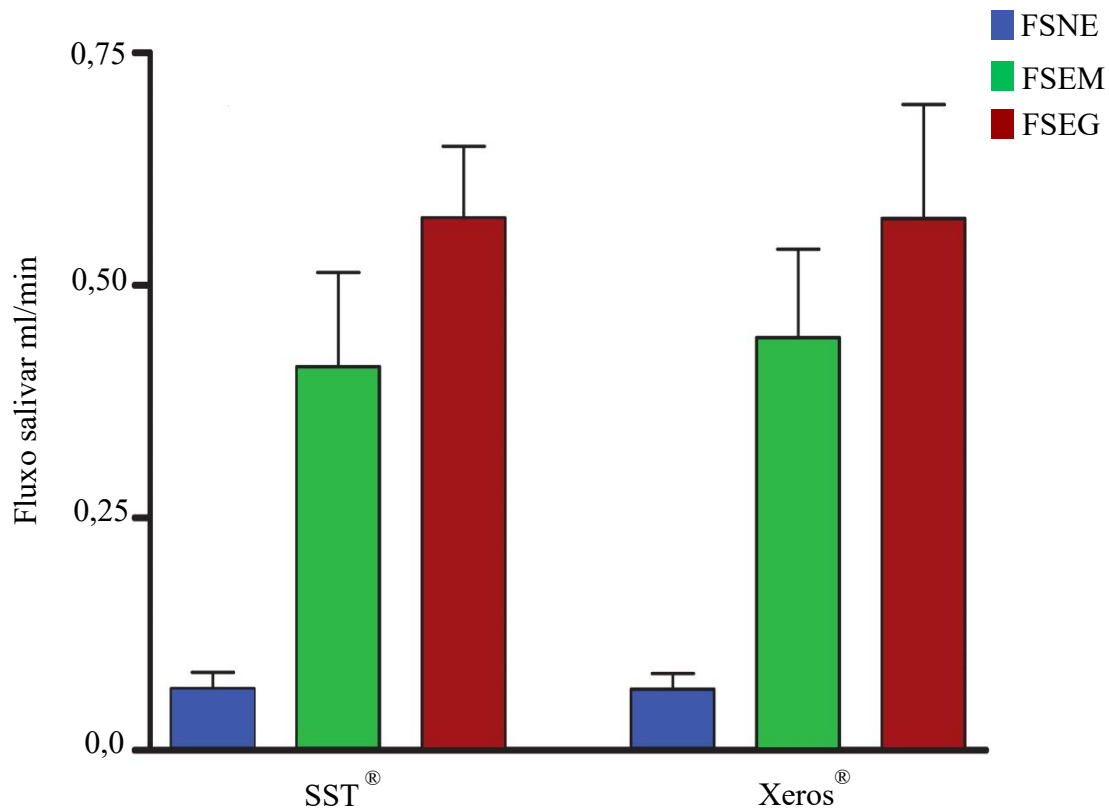


Gráfico 5 – Média e intervalo de confiança de 95% dos diferentes fluxos salivares nos dois grupos. Não existiram diferenças estatisticamente significativas, entre o fluxo salivar não estimulado e fluxo salivar estimulado entre os dois grupos. De notar também que não foram observadas diferenças significativas entre o fluxo salivar estimulado mecanicamente e estimulado por EGSS em ambos os grupos.

2.3. Discussão

Neste estudo investigámos o efeito de dois estimulantes salivares na secreção e pH salivar de uma população com Síndrome de Sjögren primário. Em cada participante os fluxos salivares não estimulados, estimulados mecanicamente e gustativamente foram calculados, tendo sido utilizado um protocolo padronizado para reduzir a variabilidade entre eles (Dawes, 1972; Dogon et al., 1971; Moritsuka et al., 2006).

Os nossos resultados revelaram que ambos os produtos aumentam a secreção salivar, sendo inclusive superior ao FSEM, confirmando a eficácia dos mesmos. Os resultados obtidos permitem verificar que o produto Xeros[®], apenas contendo ácido málico (mais fraco), estimula tanto a secreção salivar como o produto SST[®], à base de ácido cítrico e málico, sendo que o primeiro apresenta uma diminuição de risco absoluto de ocorrer um episódio em que o pH salivar desce abaixo de 4,5, o que pode indiciar a redução do potencial de erosão dentária quando comparado com o produto SST[®]. Verificamos ainda que no produto Xeros[®] o pH salivar ultrapassa por pouco o limite de dissolução da hidroxiapatite de 5,5 e durante pouco tempo.

Enquanto que a diminuição do pH salivar não é uma medida efetiva de erosão dentária, esta correlaciona-se com o potencial de erosão dentária e a diminuição dos valores de pH salivar têm sido referidos em vários estudos como sendo um fator preditivo do risco de erosão dentária (Akkus et al., 2017; Gambon et al., 2007; Hara et al., 2008; Rees et al., 2005).

O controlo da hipossalialia é um importante fator interveniente na qualidade de vida de doentes com SSP e como já referido pode prevenir o aparecimento de doenças orais ao restabelecer o nível normal do fluxo salivar (Alpöz et al., 2008; Wu, 2008).

Este aumento de fluxo pode ser conseguido, em pacientes que ainda possuam glândulas salivares funcionais, pela utilização de pastilhas sem açúcar, rebuçados acídicos ou agonistas muscarínicos como a pilocarpina (Villa et al., 2014). No entanto estes últimos apresentam vários efeitos secundários como sudorese, náuseas, enxaquecas e diurese entre outras (Cifuentes et al., 2018), que estes EGSS não possuem apresentando, no entanto, ácidos na sua constituição os quais podem ser

considerados potencialmente erosivos, da mesma forma que acontece com outras drageias e medicamentos acídicos(Gambon et al., 2007; Grace et al., 2004; Lussi et al., 2006)

A erosão dentária sendo uma patologia multifatorial, possui outras variáveis que devem ser tidas em conta. Assim além da concentração do ião hidrogénio, fatores comportamentais, químicos e biológicos devem ser considerados pois a constante de dissociação dos ácidos presentes nos estimulantes, conteúdo de cálcio, fluor e fosfato salivar bem como as suas propriedades quelantes influenciam o potencial erosivo(Lussi, 2006; Vongsavan et al., 2014).

Ambos os EGSS utilizados apresentam na sua constituição ácido málico em concentrações semelhantes sendo que o comprimido SST[®] apresenta adicionalmente o ácido cítrico na sua composição.

Estes ácidos, cítrico e málico, são ácido orgânicos que apresentam um comportamento complexo em soluções aquosas como a saliva, onde existem como uma mistura de iões hidrogénio, aniões acídicos (citratos por exemplo) e moléculas acídicas indissociadas, cujas concentrações de cada vão depender da constante de dissociação ácida e o pH da solução(Featherstone et al., 2006).

Estes ácidos apresentam ainda propriedades quelantes que lhes permite remover cálcio dos tecidos mineralizados ao interagir com o esqueleto de carbono da hidroxiapatite/fluorapatite. O ácido cítrico quando comparado com o ácido málico apresenta uma maior capacidade quelante logo com maior potencial para danificar a estrutura do esmalte quer pelo seu poder acídico quer pela sua afinidade pelo cálcio(Featherstone et al., 2006).

Assim o comprimido Xeros[®], por não possuir ácido cítrico na sua composição, pode potencialmente apresentar um menor potencial erosivo. Além disso, este estimulante apresenta na sua composição flúor e xilitol, os quais que poderão ter um efeito inibitório do seu potencial erosivo(Chunmuang et al., 2007; Magalhães et al., 2011; Molaasadolah et al., 2017).

O flúor quando aplicado na superfície de esmalte poderá substituir os iões hidroxilo no cristal de hidroxiapatite, formando a fluorapatite que apresenta uma menor solubilidade e logo numa possível maior resistência à agressão acídica(Tenuta et al., 2010).

O benefício da presença do flúor não é, no entanto ainda claro. Um estudo em que foi utilizado um EGSS semelhante ao utilizado neste estudo, sugere que a presença ou ausência de flúor tem pouca influência no seu potencial erosivo e que a sua utilização apenas seria benéfica na prevenção de lesões de cárie(Lajer et al., 2009) embora outro estudo publicado em 2015 tenha demonstrado a sua eficácia na prevenção da erosão dentária(Sancakli et al., 2015).

Assim, apenas se pode afirmar que a queda de pH salivar parece ser atribuível às características dos ácidos envolvidos, ou seja, no grupo Xeros® em que temos um ácido mais fraco e menos quelante, a queda de pH é menor.

A diminuição do pH salivar foi selecionada como um desfecho primário para o risco de erosão dentária. Não sendo uma medição direta, tem sido utilizada em vários estudos que analisam o risco de erosão dentária de diferentes produtos, utilizando uma série de técnicas, como a utilização de sistemas intraorais com discos de esmalte, técnicas profilométricas entre outras(Barbour et al., 2007; Gilchrist et al., 2007; Frank Lippert et al., 2004; Owens et al., 2007; Sakoolnamarka et al., 2005; Thomas et al., 2008).

Outro modo de calcular o risco de erosão dentária passa por calcular a concentração de cálcio salivar após um estímulo erosivo(Jensdottir et al., 2006; Jensdottir et al., 2005; Lajer et al., 2009). Num estudo semelhante ao realizado verificou-se que a utilização de um EGSS semelhante ao Xeros® é segura, pois não existiu um aumento de cálcio salivar num grupo de pacientes que estão a ser submetidos a radioterapia da cabeça e do pescoço, o que está de acordo com os nossos resultados(Lajer et al., 2009)

Uma limitação do estudo está associada ao facto de os comprimidos apresentarem um aspeto, cheiro e sabor diferentes, sendo impossível fazer com que o estudo fosse totalmente cego. No entanto, os nossos desfechos eram objetivos e não subjetivos e apenas após o cálculo dos resultados os grupos foram identificados.

Estas ações foram tomadas para compensar e minimizar esta limitação, para que não fosse comprometida a validade e qualidade do estudo.

Neste estudo foi utilizada uma população de pacientes com Síndrome de Sjögren primário em que um fluxo salivar reduzido foi considerado como um critério de inclusão, enquanto que num estudo previamente publicado pelo nosso grupo utilizámos uma população saudável. Observou-se um fluxo salivar estimulado e não estimulado substancialmente inferior na população com SSP (da Mata et al., 2009).

Em ambos os estudos os EGSS provocaram um aumento de secreção salivar sem diferenças significativas entre os grupos. No entanto a descida do pH salivar foi mais pronunciada e prolongada, no grupo SST[®], nesta população com Síndrome de Sjögren, que numa população saudável (da Mata et al., 2009). Estes resultados podem ser explicados pelo menor fluxo salivar em pacientes com SPP o que poderá reduzir a velocidade da remoção do ácido da cavidade oral levando a um contacto mais prolongado com os tecidos dentários.

Complementarmente, a capacidade tampão de cada participante foi determinada. Os participantes com menor capacidade tampão, logo com menor capacidade para resistir a alterações de pH, foram expostos por tempo superior a pH salivar abaixo de 4,5 quando comparados com os participantes com alta capacidade tampão. A relação entre capacidade tampão, remoção do ácido e efeito sobre o pH salivar está de acordo com outros estudos que utilizaram drageias acídicas (Alpöz et al., 2008; Gambon et al., 2009, 2007; Jensdottir et al., 2006; Jensdottir et al., 2005; Jensdottir et al., 2006; Lajer et al., 2009). Além disso, mesmo no grupo que apresenta elevada capacidade tampão, o comprimido SST[®] provocou uma diminuição acentuada do pH salivar. Considerando que esta população com SSP apresenta uma proporção mais elevada de participantes com baixa capacidade tampão quando comparada com uma população saudável, o risco de erosão dentária poderá estar aumentado. Este risco está refletido no maior tempo que o pH se encontra abaixo 4,5 do que no encontrado numa população saudável (da Mata et al., 2009).

Os resultados obtidos neste estudo são importantes e inovadores, ainda mais quando consideramos a escassez de evidência científica sobre o tema. Ainda assim, devido à sua importância para a sociedade, a sua investigação tem vindo a aumentar ao longo dos anos (Lussi et al., 2014; Shellis et al., 2011; Young et al., 2008). Com o aumento da esperança média de vida e o facto de estes EGSS serem de venda livre,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

a quantidade de pacientes que irá recorrer a estes estimulantes poderá aumentar, sendo por isso fundamental comprovar a sua eficácia e segurança.

É por tudo isto que estudos sobre estes produtos são da maior importância. Este estudo foi desenhado como um ensaio clínico aleatorizado que é reconhecido como o que produz a melhor evidência científica. A população do estudo foi distribuída aleatoriamente pelos dois grupos e a análise de poder estatístico foi realizada de modo a garantir que um número suficiente de participantes fosse admitido. As características funcionais e demográficas foram verificadas entre os dois grupos sem diferenças estatísticas entre eles sendo que as mesmas enquadram-se no esperado para uma população com Síndrome de Sjögren (Patel et al., 2014).

Os resultados deste estudo sugerem assim que pacientes com Síndrome Sjögren Primária apresentam uma clara vulnerabilidade no que diz respeito à resistência a estímulos erosivos.

Apesar de não termos avaliado neste estudo a ocorrência efetiva de erosão dentária, foi avaliado o pH salivar como indicador para o potencial erosivo destes produtos. Embora apenas de forma indicativa, estes resultados sugerem que o comprimido Xeros[®] apresenta uma melhor relação risco-benefício, com redução do risco absoluto em relação à descida do pH salivar, enquanto mantém uma estimulação eficaz da salivação.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPÍTULO III

QUALIDADE DE VIDA E DIFERENTES PARÂMETROS ORAIS NUMA POPULAÇÃO COM SÍNDROME SJÖGREN PRIMÁRIA.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Neste capítulo iremos descrever o estudo com o título “Caraterização de uma população com síndrome Sjögren primária: Qualidade de Vida e Hipossalialia” na sua metodologia, resultados obtidos e ainda a análise destes. Estes resultados foram devidamente publicados sob a forma de artigo científico no *Oral Diseases* com um fator de impacto de 2.011(da Mata et al., 2012), *Gerodontology* com um fator de impacto de 1.439(Amaral et al., 2018) e na *Acta Reumatológica Portuguesa* com um factor de impacto de 1.105(Amaral et al., 2018).

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Identificação do projeto

Instituições onde decorreu:

- Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.
- Instituto Português de Reumatologia.

Investigadores envolvidos:

- António Duarte Sola Pereira da Mata, DDS, FICD, Ph.D. (Investigador Principal).
- Duarte Nuno da Silva Marques, DDS, Ph.D.
- José Vaz Patto, MD.
- Filipe Barcelos, MD.
- João Pedro Almeida Rato Amaral, DDS, MSc.

3.1.2. Contextualização da linha de investigação

Em pacientes hipossialicos com síndrome de Sjögren Primária, pretendemos testar um novo estimulante gustativo da secreção salivar (EGSS) contendo ácido málico, flúor e xilitol (Sistema Xeros[®], Dentaïd[®]) e compará-lo com um colutório de prática corrente (CPC), à base de ácido cítrico, para paciente hipossialicos no que diz respeito a:

- Alteração da secreção salivar (fluxo salivar basal e estimulado);
- Potencial de erosão dentária (pH salivar);
- Alteração da qualidade de vida relacionada com a saúde oral.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

O estudo do impacto da patologia sistémica e da utilização destes estimulantes salivares na saúde oral e qualidade de vida dos pacientes, foi realizado com o auxílio de:

- Validação de questionários de qualidade de vida e xerostomia.
- Parâmetros objetivos de medição do fluxo salivar (sialometrias em repouso e estimulada mecânica e gustativamente), pH salivar e capacidade tampão;
- Registo dos índices de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO), utilização de Prótese Parcial Removível, necessidade de tratamento periodontal e exame das mucosas orais (ODMQ);
- Preenchimento de medidas demográficas como idade, género, habilitação literária, situação profissional, situação domiciliária e estado civil.
- Preenchimento de questionários específicos para avaliação da xerostomia (XI-5-PT, ODMQ) e qualidade de vida relacionada com a saúde oral (OHIP-14-PT).

3.1.3. Materiais – Composição, Posologia e Administração

Cada paciente utilizou cada um dos sistemas durante 15 dias antes de responder aos questionários de qualidade de vida.

3.1.3.1. Instruções de utilização do produto Xeros®

3.1.3.1.1. Comprimidos (90 unidades)

Posologia e Administração: Os comprimidos Xeros® possuem um efeito local, e como tal, recomendou-se a sucção de no máximo 4 comprimidos diariamente até à sua total dissolução.

Não utilizar juntamente com o *spray*.

Não engolir.

Manter fora do alcance das crianças.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Não devem ser utilizados em pessoas com intolerância hereditária à frutose.

Composição: ácido málico 28,56 mg, Xilitol 421,98 mg, Fluoreto de sódio 0,55 mg

3.1.3.1.2. Spray

Posologia e Administração: cada aplicação deve abranger todas as mucosas orais. Realizar cada aplicação no máximo 4 vezes por dia.

Não utilizar juntamente com os comprimidos.

Manter fora do alcance das crianças.

Não devem ser utilizados em pessoas com intolerância hereditária à frutose.

Composição: ácido málico 1,00%, Xilitol 10,00%, Fluoreto de sódio 0,05%.

3.1.3.1.3. Pasta dentífrica (75 ml)

Posologia e Administração: aplicar uma pequena quantidade de pasta dentífrica na escova e escovar cuidadosamente no mínimo 3 vezes ao dia após as refeições.

Não ingerir.

Manter fora do alcance das crianças.

Composição: Betaína 4,00%, Xilitol 10,00%, Fluoreto de sódio 0,33%, Alantoína 0,10%

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.1.3.1.4. Colutório (500 ml)

Posologia e Administração: após a escovagem dentária, bochechar, durante 30 ou mais segundos, cerca de 20 ml.

Não engolir.

Manter fora do alcance das crianças.

Composição: Betaína 1,33%, Xilitol 3,30%, Fluoreto de sódio 0,05%, Alantoína 0,10%

3.1.3.1.5. Gel

Posologia e Administração: após uma correta higiene oral, aplicar o gel com o dedo nas gengivas, dentes e bochechas sem passar por água, as vezes necessárias durante o dia e, especialmente, antes de deitar.

Composição: Betaína 1,00%, Aloé Vera 0,05%, Xilitol 10,00%, Fluoreto de sódio 0,0033%

3.1.3.2. Instruções de utilização do colutório de prática corrente

Posologia e Administração: Três a quatro bochechos por dia (cada um de 20 a 25 ml, já diluídos numa proporção 1.1) durante 1,5 a 2 minutos.

Composição: Ácido cítrico monoidratado 6,75gr, Glicerina 150 ml, Água desionizada 1000 ml.

3.1.4. Validação de questionários

Para a validação dos questionários XI-5 e OHIP-14 seguimos as *guidelines* estabelecidas por Beaton e revistas em 2007, tendo em atenção as recomendações de Epstein(Beaton et al., 2007; Beaton et al., 2000; Epstein et al., 2015).

3.1.4.1. Versão original e traduzida questionário XI-5

SXI	
My mouth feels dry when eating a meal	Sinto a boca seca durante as refeições
My mouth feels dry	Sinto a boca seca
I have difficulty in eating dry foods	Tenho dificuldade em comer alimentos secos
I have difficulties swallowing certain foods	Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
My lips feel dry	Sinto os lábios secos
Scoring: Never [1], Occasionally [2], Frequently [3]	Nunca [1], Ocasionalmente [2], Com frequência [3]
Standard Question	
How often does your mouth feel dry?	Com que frequência sente a boca seca?
Scoring: Never, Occasionally, Frequently, Always	Nunca, Ocasionalmente, Com frequência, Sempre

Tabela 10 - Versão original e traduzida do questionário XI-5 e pergunta global. Não foram encontradas dificuldades de tradução.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.1.4.2. Versão original, brasileira e a culturalmente adaptada do questionário OHIP-14

Original	Brasileira	Adaptação
Have you had trouble pronouncing any words because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Teve problemas em pronunciar alguma palavra?
Have you felt that your sense of taste has worsened because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?
Have you had painful aching in your mouth?	Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?	Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?
Have you found it uncomfortable to eat any foods because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?
Have you been self-conscious because of your teeth, mouth or dentures?	Você ficou preocupado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Sentiu-se preocupado(a)?
Have you felt tense because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu-se estressado por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?	Sentiu-se nervoso(a)?
Has your diet been unsatisfactory because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	A sua alimentação ficou prejudicada?
Have you had to interrupt meals because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Teve que interromper as suas refeições?
Have you found it difficult to relax because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você encontrou dificuldades para relaxar por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?	Encontrou dificuldade para relaxar?
Have you been a bit embarrassed because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com seus dentes, boca ou prótese dentária?	Sentiu-se envergonhado(a)?
Have you been a bit irritable with other people because of problems with your teeth or mouth?	Você ficou irritado com outra pessoa por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Ficou irritado(a) com as outras pessoas?
Have you had difficulty doing your usual jobs because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você teve dificuldade em realizar as suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes em sua boca ou prótese dentária?	Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?
Have you felt that life in general was less satisfying because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?
Have you been totally unable to function because of problems with your teeth, mouth or dentures?	Você ficou totalmente incapaz de fazer as suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou prótese dentária?	Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas atividades?
<i>Scoring</i>		
Never (0)	Nunca (0)	Nunca (0)
Rarely (1)	Quase nunca (1)	Raramente (1)
Sometimes (2)	Ocasionalmente (2)	Às vezes (2)
Repeatedly (3)	Bastantes vezes (3)	Repetidamente (3)
Always (4)	Frequentemente (4)	Sempre (4)

Tabela 11 - Versão original, brasileira e culturalmente adaptada do questionário OHIP-14. Não foram encontradas dificuldades de tradução.

3.1.4.3. Etapa 1: Tradução para Português

O primeiro passo da validação de um questionário é a sua tradução para a língua alvo por tradutores cuja língua mãe é o português. Duas traduções foram realizadas a partir da versão original do questionário. Desta forma comparámos as duas versões com o objetivo de encontrar discrepâncias de tradução ou ambiguidade de linguagem. Caso se encontrassem dificuldades na tradução seriam colocados comentários a realçar estas secções, explicando a lógica por trás da escolha final. No entanto, nenhuma destas dificuldades foi encontrada.

3.1.4.4. Etapa 2: Síntese de tradução

Para produzir uma síntese das duas traduções, um terceiro indivíduo, imparcial, foi adicionado à equipa.

A função dele foi o de servir como mediador em discussões de diferenças de tradução e produziu uma síntese das duas traduções, utilizando como referência o questionário original. Esta versão sintetizada necessitou de ter o consenso tanto dos tradutores como do mediador.

3.1.4.5. Etapa 3: Retro tradução

Trabalhando a partir da versão sintetizada do questionário e totalmente cegos para a versão original, o questionário foi traduzido de volta para o idioma original. Este é um processo de verificação de validade para se certificar de que a versão traduzida reflete com precisão o conteúdo da versão original.

Esta retro tradução como acontece na primeira tradução foi também realizada por duas pessoas bilingues desta vez com o Inglês como língua materna.

Os dois tradutores, sem formação médica, não estavam conscientes nem informados sobre os conceitos explorados de forma a evitar possíveis viéses.

3.1.4.6. Etapa 4: Painel de peritos

Este painel crítico para obter a equivalência transcultural do instrumento traduzido, incluiu três peritos em Medicina Oral bem como os tradutores e o mediador.

A função deste painel foi o de consolidar todas as versões do questionário, traduzidas e original, desenvolvendo a versão final. É aqui que se inicia o protocolo de adaptação cultural quando o questionário já se encontra traduzido para a língua alvo.

Esta versão final permaneceu fiel ao questionário original nas seguintes áreas:

Equivalência Semântica: neste domínio garantimos que as traduções não eram apenas literais, mas que tinham o mesmo significado do original. Foi preciso também assegurar que as palavras utilizadas não tinham significados dúbios que prejudicassem a validade do questionário.

Equivalência Idiomática: se a tradução literal não for possível o painel teria que recorrer a outras expressões equivalente na língua portuguesa. Tais dificuldades não foram encontradas.

Equivalência Experiencial: Perguntas que procurem capturar a experiência da vida diária muitas vezes varia de País para País e de cultura para cultura. Por exemplo a pergunta “Tem dificuldade de comer com um garfo” pode ter de ser substituído por outros utensílios de acordo com a cultura alvo. Tais dificuldades não foram encontradas.

Equivalência Conceptual: algumas vezes palavras podem ter diferentes significados conceptuais entre culturas. Nos nossos casos tais dificuldades não foram encontradas.

3.1.4.7. Etapa 5: Validação

Nesta etapa os voluntários preencheram os questionários pedindo para esclarecerem qualquer dúvida que tinham nos formatos das perguntas. Os questionários foram preenchidos com 15 dias de intervalo.

Após preenchimento das duas versões estas foram analisadas quando à sua consistência interna, fiabilidade teste-reteste e a validade do questionário quando comparado com um critério externo.

3.1.5. Voluntários no estudo

Foi realizado um recrutamento sequencial de 290 pacientes com Síndrome de Sjögren Primária de acordo com critérios do *European-American Consensus Group* (Vitali et al., 2002) acompanhados no Instituto Português de Reumatologia de Lisboa.

Foram definidos como critérios de inclusão e exclusão:

Exclusão:

- Utilização de Prótese total removível.
- Grávidas, lactantes
- Não fluentes em Português

Inclusão:

- Pacientes com SSP de acordo com critérios do *European-American Consensus Group*

No total, 110 voluntários que respeitavam estes critérios deram o seu consentimento informado por escrito foram consecutiva e aleatoriamente alocados a uma de duas intervenções (Xeros® ou CPC). Se apresentassem ausência de reserva funcional os pacientes apenas utilizariam o gel, colutório e pasta de dentes de modo a não estarem sujeitos a episódios potencialmente erosivos.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

As amostras salivares foram analisadas no Instituto de Reumatologia e no laboratório do Grupo de Investigação em Bioquímica e Biologia Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

3.1.6. Desenho do estudo

Este ensaio clínico aleatorizado e controlado de eficácia e qualidade de vida, com 2 grupos em *cross-over*, decorreu durante 14 meses. O protocolo do estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética dos locais envolvidos no estudo (Faculdade de Medicina Dentária e Instituto Português de Reumatologia). Este estudo foi registado em clinicaltrials.gov com o número de registo NCT03578900.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

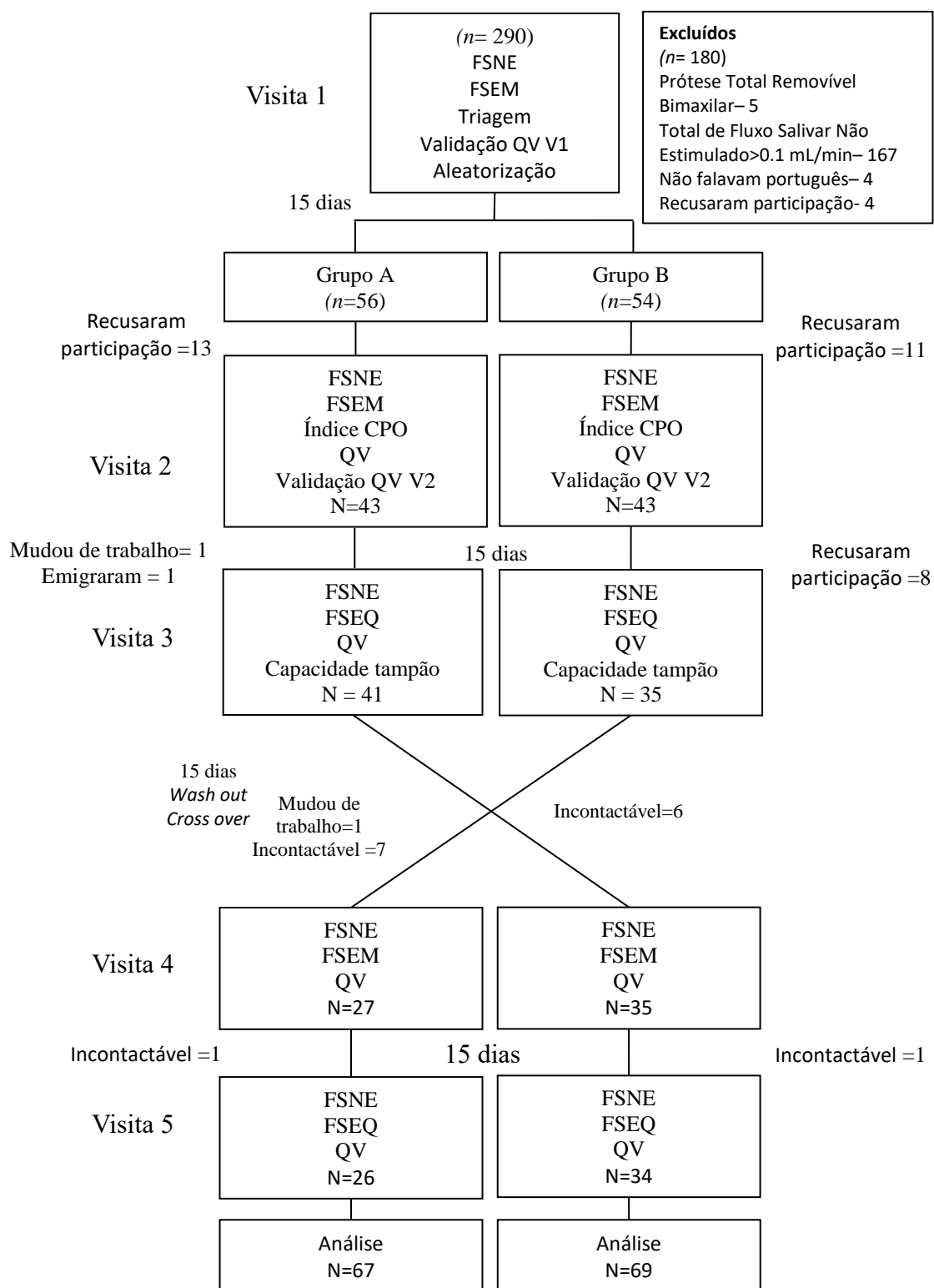


Figura 16 – Desenho do Ensaio clínico realizado e alocação de pacientes ao longo do mesmo.

3.1.7. Procedimento experimental

3.1.7.1. Instruções aos voluntários

Os voluntários neste estudo foram instruídos para se apresentarem no IPR, nos dias das consultas agendadas durante a tarde. Foi-lhes solicitado que não ingerissem alimentos (exceto água) nas 2 horas antes da consulta. Os voluntários escovaram os dentes através de uma técnica de higiene oral padronizada (método de Bass), usando uma escova manual descartável com cerdas macias (Medibase®, EUA) com dentífrico já incluído.

Aguardaram então pelo menos 1 hora depois de escovarem os dentes, para serem submetidos aos procedimentos a investigar, minimizando os efeitos da variação na composição salivar.

3.1.7.2. Procedimentos clínicos

3.1.7.2.1. Exame objetivo (índice CPO, Prótese Parcial Removível e necessidade de tratamento periodontal)

O índice CPO (índice de dentes Cariados, Perdidos e Obturados) é um índice inicialmente desenvolvido por Klein, Palmer e Knutson (Pigozzo et al., 2008) que é utilizado para quantificar a prevalência de cárie dentária, tanto presente como passada, pois tem em conta os dentes com lesões de cárie e com tratamentos previamente realizados. A realização deste índice permitiu caracterizar a prevalência de cárie numa população com Síndrome Sjögren Primária bem como comparar os resultados obtidos por cada índice.

Foi também registado se o voluntário utilizava uma Prótese Parcial Removível sendo atribuído um valor numérico consoante a extensão da mesma sendo o valor mínimo atribuído quando não existe utilização de prótese e o valor máximo quando utiliza prótese bimaxilar sobre implantes. Em situações em que temos prótese total removível bimaxilar os voluntários são excluídos como já referido.

A necessidade de tratamento periodontal foi determinada utilizando o índice “*Community Periodontal Index of Treatment Needs*”(Ainamo et al., 1982).

3.1.7.2.2. Preenchimento de questionários de xerostomia e qualidade de vida:

- Pergunta global
- Questionário XI-5 traduzido (XI-5-PT),
- Questionário objetivo da boca seca (ODMQ)
- Questionário OHIP-14 traduzido (OHIP-14-PT)

O preenchimento destes questionários tem como objetivo sua validação para português e o de classificar as queixas do paciente antes e depois da utilização dos sistemas em estudo (Xeros® e um colutório de prática corrente em pacientes hipossialícos). Realizámos entre sistemas um período de *wash-out* para separar os efeitos de cada sistema, sendo considerados 15 dias como suficientes uma vez que os mesmos não possuem ação sistémica. Foi também solicitada a suspensão da toma de pilocarpina 24h antes de todas as visitas, uma vez que neste dia foram sempre realizadas colheitas salivares.

Assim voluntários preencheram estes inquéritos em todas as visitas.

3.1.7.2.3. Sialometrias

Todas as colheitas foram realizadas seguindo um técnica modificada pelo nosso grupo de investigação com base em métodos previamente estabelecidos (da Mata et al., 2009; Navazesh, 1993).

As colheitas da saliva produzida em repouso e estimulada mecanicamente foram realizadas como descritas anteriormente.

3.1.7.2.3.1. Secreção salivar estimulada gustativamente (SSEG)

Para determinar a secreção salivar estimulada quimicamente os pacientes engoliram toda a saliva presente na cavidade oral e de seguida foi-lhes administrado, de acordo com o grupo de estudo em que se incluíam, um dos estimulantes gustativos de secreção salivar. Os participantes no Grupo Xeros® colocaram então o comprimido no dorso da língua e solicitou-se aos mesmos para dar uma indicação aos investigadores aquando da dissolução completa do comprimido.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

No Grupo CPC o paciente realizou um bochecho durante 2 minutos com o respetivo produto. Após o bochecho descartou o excesso (não enxaguando a cavidade oral com água) e a colheita foi iniciada.

O cronómetro foi então iniciado e os pacientes recolheram a saliva para dentro de tubos de centrífuga previamente pesados nos tempos pré-determinados (2', 4', 6', 8', 10', 15' e 20'). Os tubos de centrífuga já com a saliva recolhida no seu interior, foram pesados novamente. Com estes valores procedeu-se ao cálculo do fluxo de secreção salivar estimulada gustativamente expresso em ml/min.

3.1.7.3. Procedimentos laboratoriais

3.1.7.3.1. Medição do pH salivar

O pH salivar das amostras foi determinado com um microeléctrodo de pH (electro de INLAB 423®, Meter Toledo, EUA). Foram realizadas três medições por amostra e calculada a sua média. O medidor de pH foi inspecionado a cada 20 medições, usando tampões padronizados para garantir fiabilidade das medições. Em caso de discrepância o medidor foi novamente calibrado.

3.1.7.3.2. Determinação da capacidade tampão

A capacidade tampão da saliva foi determinada pelo método modificado de Kitasato (da Mata et al., 2009; Kitasako et al., 2005). Depois da colheita inicial da saliva estimulada mecanicamente durante 8 minutos, 500 µL de saliva foram colocados num tubo Eppendorf 1,5ml (Eppendorf®, Hamburg, Alemanha) e um microeléctrodo de pH (electro de INLAB 423®, Meter Toledo, EUA) foi utilizado para medir imediatamente o valor de pH durante 30 segundos.

Posteriormente, 50 µL de HCl (Merck, Daarmstad, Alemanha) foram adicionados à amostra e o pH medido. A capacidade tampão foi incluída numa de 3 categorias: alta (pH superior a 5,5), média (pH entre 4,5 e 5,5) e baixa (pH inferior a 4,5) capacidade de tampão.

3.1.8. Desfechos

3.1.8.1 Desfechos Primários

Foram definidos como desfechos primários o tempo com pH salivar inferior a 4,5 induzido pelos estimulantes gustativos, expresso em minutos (média +/- intervalo de confiança de 95%). Por forma a permitir uma quantificação mais exata das diferenças no potencial erosivo, estas foram registadas como número de eventos com períodos com pH inferior a 4,5 superiores a um minuto. Foram realizadas análises adicionais para calcular a redução risco absoluto (RRA) e o número necessário tratar (NNT), em função das respetivas taxas de eventos.

Finalmente foram definidos o resultado do total e das sub-dimensões para cada questionário de qualidade de vida e xerostomia, não só para verificar o efeito dos estimulantes gustativos de secreção salivar, mas também para realizar a sua validação.

3.1.8.2. Desfechos Secundários

Como desfechos secundários foram definidas as seguintes variáveis:

- Variações do pH salivar, em função do tempo (min), induzidas pelos estimulantes gustativos expressas como uma média (intervalo de confiança de 95%) das três medições das amostras obtidas nos tempos definidos.
- O fluxo salivar induzido pelo estimulante gustativo expresso em ml/min numa média (intervalo de confiança de 95%) do fluxo obtido nos diferentes tempos.
- Os fluxos salivares totais, calculados e expressos em ml/min como a média e intervalo de confiança de 95% do volume total (calculada dividindo a massa obtida pela densidade salivar de 1,004) de saliva estimulada dividido pelo tempo total de cada série experimental. Para a saliva basal esta foi dividida por 15 minutos. Para a colheita utilizando um dos estimulantes o volume foi dividido por dois minutos para os tempos 2,4 ,6, 8 e 10 minutos e 5 minutos para os tempos 15 e 20 minutos.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Os débitos salivares finais, definidos como a diferença entre o fluxo estimulado e o fluxo basal e expressos em ml/min.

3.1.9. Dimensão da amostra

Considerando especificamente a validação dos questionários através da comparação das taxas de eventos nos dois grupos foi utilizado o teste exato de Fisher. Para se detetar uma diferença de 25% proporcional entre os dois grupos com um poder de 80% e um nível de significância de 0,05, seriam necessários 60 membros efetivos por grupo valor esse que foi ultrapassado.

Em relação ao efeito dos estimulantes nas pontuações dos questionários, a *Minimal Important Difference* (MID) foi extraída pelos autores na pontuação total de 4(Thomson et al., 2011). A partir dos resultados de um estudo piloto previamente realizado, o desvio padrão foi estimado em 3(da Mata et al., 2012). Assim o recrutamento de 40 participantes por grupo, permitiria a deteção de duas unidades de diferença da pontuação total (50% do MID) entre grupos, com um poder de 80%, nível de significância de 0,05 e atrição de 20%.

3.1.10. Técnica de aleatorização

A aleatorização dos voluntários no estudo foi realizada através de uma técnica computadorizada, com recurso a *software* informático (GraphPad® Software QuickCalcs Web site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>). O novo estimulante gustativo da secreção salivar foi estudado no grupo A (teste) e o colutório de prática corrente foi estudado no grupo B (controlo). Em virtude de os sistemas serem constituídos por produtos completamente diferentes, não foi possível garantir o efeito cego nos voluntários durante a sua utilização.

3.1.11. Análise Estatística

Todos os dados recolhidos foram analisados segundo o plano pré-estabelecido. Foi empregue o recurso a um programa estatístico informático (SPSS 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3.1.11.1. Análise e validação dos questionários

A comparação entre valores médios foi realizada com teste de t de Student emparelhado e independente, conforme apropriado. A comparação de variáveis dicotómicas foi realizada através do teste estatístico Qui-quadrado. Neste último foi também calculado a possível dimensão do efeito através do teste Phi. O teste de Fischer foi utilizado para testar diferenças entre variáveis categóricas.

A análise estatística dos questionários de qualidade de vida e xerostomia foi realizada com estatística descritiva e análise uni e multivariada.

Os dois grupos foram descritos e analisados para as variáveis demográficas e clínicas.

O teste alfa de *Cronbach* foi utilizado para determinar a consistência interna dos questionários. Este valor foi considerado bom se fosse de pelo menos 0,80 (Bland et al., 1997).

Apesar de não serem questionários longos, foram calculadas as correlações inter-item para determinar uma possível inflação do valor de alfa de *Cronbach* (Streiner, 2003). Neste caso apenas foi considerado aceitável um valor acima de 0,4, embora na literatura um valor acima de 0,2 seja já considerado adequado (Clark et al., 1995; Ferketich, 1991).

Foram também calculadas as correlações das questões individuais com os valores totais (correlação item total), que devem ser superiores a 0,3 (Ferketich, 1991; Serrano et al., 2015). Com esta análise foi possível determinar se todas as questões do questionário contribuem para a avaliação da mesma dimensão. Quando isto acontece, todas as questões contribuem para uma boa consistência interna do questionário e caso sejam removidas, o valor de *Cronbach* alfa diminui, o que indica que a questão contribui de modo importante para a consistência interna do questionário (Ferketich, 1991; Serrano et al., 2015).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Foram ainda realizadas correlações para determinar a validade externa do questionário.

A correlação utilizada foi a de *Spearman rho* considerada como a indicada para variáveis ordinais ou com valores extremos nas escalas(Mukaka, 2012).

Foram então realizadas correlações entre a pontuação total dos questionários com a pergunta global no caso do questionário XI-5-PT e com os fluxos salivares com pontuação total e domínios no caso dos questionários OHIP-14-PT. Os valores desta correlação podem ir de -1 a 1 e foram interpretados de acordo com a tabela abaixo(Hinkle et al., 2003; Mukaka, 2012):

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Valor de Correlação absoluto	Interpretação
0,90 a 1,00	Correlação muito alta
0,70 a 0,90	Correlação alta
0,50 a 0,70	Correlação moderada
0,30 a 0,50	Correlação baixa
0,00 a 0,30	Correlação insignificante

Tabela 12 - Valores de Correlação(Hinkle et al., 2003; Mukaka, 2012).

Para comparar o valor de pontuação total do questionário XI-5-PT com a pergunta global foi elaborado um gráfico de colunas.

No questionário OHIP-14-PT foi elaborado um gráfico de dispersão comparando fluxo salivar não estimulado, estimulado mecanicamente e diferencial com a sua pontuação total.

Como já referido, após um intervalo de 15 dias os questionários foram novamente preenchidos pelos voluntários. Isto permitiu-nos calcular a correlação intra-classe (ICC) para determinar a fiabilidade de cada pergunta individual, domínios e pontuações totais. O modelo aqui utilizado foi bidirecional aleatório com absoluta concordância - *two-way random, absolute agreement* e intervalo de confiança 95%. Valores inferiores a 0,4 são considerados como tendo uma baixa fiabilidade, enquanto que valores de 0,4 a 0,75 tem boa fiabilidade. Um ICC é considerado excelente com valores acima de 0,75(Fleiss, 1999).

No questionário ODMQ, uma vez que é preenchido por um operador calibrado, a fiabilidade do mesmo foi calculada.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Para calcular o efeito dos estimulantes nos diferentes questionários, as análises primárias foram focadas na estimativa das diferenças entre grupos nos valores das subescalas.

A restantes avaliações foram determinadas utilizando o método de adição direta. As diferentes categorias de resposta produzidas em escalas de *Likert* com valores de 0 a 4 ou de 1 a 3 foram somadas para produzirem os resultados totais dos testes.

No questionário OHIP-14-PT foram ainda calculados os valores para os seus subdomínios, somando o valor das suas perguntas constituintes.

Os efeitos chão/teto foram considerados e investigados no processo de avaliação da validade dos questionários. Estes considerar-se-iam presentes, influenciando desta forma o questionário, se mais de 15% dos participantes pontuassem o máximo ou o mínimo das pontuações totais (McHorney et al., 1995).

O efeito da utilização dos estimulantes gustativos nos questionários foi determinado comparando os valores médios das respostas às perguntas antes e após a utilização dos estimulantes, e a variação resultante através do teste estatístico *t-student* emparelhado e/ou independente, conforme apropriado.

Uma vez que é consensual que a expressão do efeito de intervenções por análise de médias e a determinação de diferenças estatisticamente significativas em *patient related outcomes* (PRO) são insuficientes para a descrição e interpretação dos efeitos, foram consideradas outras medidas. Concretamente foi calculada a distribuição das pontuações que melhoraram, ficaram iguais ou pioraram, a dimensão do efeito - *effect size* (ES calculado pela Glass Δ equation (Fan et al., 2010; Ialongo, 2016)), a média padrão de resposta - *standardized response mean* (SRM) e o erro padrão de medição - *standard error of measurement* (SEM), conforme recomendação por Tsakos et al. (Tsakos et al., 2012)

Os valores de ES e SRM são expressos em dimensão da diferença e foram interpretados segundo a escala de Cohen, em que a diferença é considerada reduzida

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

se $<0,3$, moderada se valores entre $0,3$ a $0,8$, e elevada se superior a $0,8$ (Tsakos et al., 2012).

A utilização desta escala na interpretação pode trazer o perigo de sub- ou sobrevalorização dos valores, mas tal não acontece nestes questionários pois a sua fiabilidade é alta(Middel et al., 2002).

O SEM por sua vez é expresso nas medidas da escala e deve ser levado em consideração quando analisamos o valor de variação da mesma(Tsakos et al., 2012).

Finalmente foram registadas as proporções de pacientes que melhoram, ficaram iguais ou pioraram (teste z para proporções)(Tsakos et al., 2012).

Tendo em conta as características particulares da população em estudo foi realizado um modelo de regressão linear para avaliar qual o impacto da idade nos diferentes parâmetros orais registados, calculando o seu coeficiente B padronizado e o que ocorre se o valor da variável dependente aumentar em 1 valor (coeficiente B não padronizado). Foram também realizadas correlações de *Spearman rho* quando apropriado. Para variáveis dicotómicas (apenas duas categorias) foi realizada uma correlação ponto-bisserial(Leblanc et al., 2017).

Foi ainda realizado um modelo generalizado linear univariado para verificar quais as variáveis que possuem mais impacto nos valores iniciais, finais e de diferença das pontuações dos questionários. Complementarmente foram pesquisadas as relações entre as pontuações totais dos diferentes questionários. Os valores em falta por questões não respondidas foram substituídos pelo valor médio dentro de cada dimensão do questionário. Os casos com mais de 10% de respostas em falta foram retirados da análise final(Irani et al., 2015).

3.1.11.2. Fluxos salivares e pH

As médias dos fluxos salivares, pH salivar e tempo de descida de pH salivar abaixo dos 4,5 foram comparadas por testes de hipóteses do tipo teste *t* de Student emparelhado ou independente conforme indicado, teste de análise de variância (ANOVA) e testes post-Hoc (Tamhanes). Foi ainda calculado o fluxo salivar diferencial (FSD) como a diferença entre o fluxo salivar estimulado mecanicamente e o fluxo saliva não estimulado.

A significância foi considerada nos dois sentidos.

3.2. Resultados

Nesta secção serão apresentados os resultados, publicados e submetidos para publicação(Amaral et al., 2018; Amaral et al., 2018; da Mata et al., 2012), do trabalho desenvolvido em colaboração com o Instituto Português de Reumatologia. Estes resultados integram os dados referentes à validação dos questionários utilizados bem como aos efeitos dos sistemas na qualidade de vida e xerostomia/hipossalialia de pacientes com SSP. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

3.2.1. Parâmetros orais e demográficos da amostra recrutada

	Média	95% intervalo de confiança
Idade	57,7	54,91-60,52
Género	Feminino – 85 (98,8%) Masculino – 1 (0,2%)	
Habilitação académica	Menos de 4 anos de escolaridade – 8 (9,3%) 4 anos de escolaridade – 20 (23,3%) 6º ano de escolaridade – 2 (2,3%) 9º ano – 15 (17,4%) 11º ano – 2 (2,3%) 12º ano – 21 (24,4%) Curso profissional – 2 (2,3%) Licenciatura – 11 (12,8%) Mestrado – 4 (4,6%) Doutoramento – 1 (0,2%)	
Estado Profissional	Empregado estável – 19 (22,1%) Empregado instável – 16 (18,6%) Desempregado – 13 (15,1%) Estudante – 1 (0,2%) Reformado – 37 (43%)	
Residência própria	Sim – 65 (75,6%) Não – 21 (24,4%)	
Estado Civil	Solteiro – 7 (8,1%) Casado – 57 (66,3%) União de facto – 1 (0,2%) Divorciado – 8 (9,3%) Viúvo – 13 (15,1%)	

Tabela 13 - Dados demográficos da população recrutada (n=86) em frequências, percentagens e médias mais intervalo de confiança 95%.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

	Média	95% IC
FSNE (ml/min)	0,05	0,04-0,05
FSEM (ml/min)	0,53	0,44-0,64
CPO	18,04	16,62-19,47
Capacidade Tampão	Baixa = 11 (12,8%)	
	Média = 17 (19,8%)	
	Alta =58 (67,4%)	
Necessidade de tratamento	Sim – 35 (40,7%)	
Periodontal	Não – 51 (59,3%)	
Prótese Parcial Removível	Sim – 38 (44,2%)	
	Não – 48 (55,8%)	
Pilocarpina	Sim – 46 (53,5%)	
	Não – 40 (46,5%)	

Tabela 14 - Parâmetros orais da população recrutada (n=86) em frequência, percentagem e média mais intervalo confiança 95%.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

		Xeros®		CPC	
		Média	95% IC	Média	95% IC
Idade		58,5	55,3-61,8	59,5	56,5-62,6
Género	Feminino	66		68	
	Masculino	1		1	
Habilitação académica	<4 anos de escolaridade	7		7	
	4 anos de escolaridade	17		16	
	6º ano de escolaridade	1		2	
	9º ano	10		13	
	11º ano	1		1	
	12º ano	17		15	
	Curso profissional	2		2	
	Licenciatura	8		8	
	Mestrado	3		4	
	Doutoramento	1		1	
Estado Profissional	Empregado estável	18		16	
	Empregado instável	8		11	
	Desempregado	10		9	
	Estudante	1		1	
	Reformado	30		32	
Residência própria	Sim	52		52	
	Não	15		17	
Estado Civil	Solteiro	5		5	
	Casado	45		45	
	União de facto	1		1	
	Divorciado	7		8	
	Viuvo	9		10	

Tabela 15 - Dados demográficos da população que terminou o estudo em cada um dos grupos. Não existiram diferenças estatisticamente significativas. (teste t Student independente e qui quadrado).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

	Xeros®		CPC	
	Média	95% IC	Média	95% IC
FSNE (ml/min)	0,04	0,04-0,05	0,05	0,04-0,05
FSEM (ml/min)	0,53	0,41-0,64	0,52	0,42-0,63
CPO	18,41	16,82-20,14	18,43	16,92-20,01
Capacidade Tampão	Baixa	4	12	
	Média	16	12	
	Alta	47	45	
Necessidade de tratamento Periodontal	Sim	28	29	
	Não	39	40	
Prótese Parcial Removível	Sim	30	39	
	Não	37	30	
Pilocarpina	Sim	40	37	
	Não	27	32	

Tabela 16 - Parâmetros orais da população recrutada que terminou o estudo em cada um dos grupos. Não existiram diferenças estatisticamente significativas (teste t Student independente e qui quadrado).

3.2.2. Validação de questionários e avaliação da fiabilidade do operador

3.2.2.1. Validação questionário XI-5-PT

3.2.2.1.2. Consistência interna do questionário

	XI-5-PT V1	XI-5-PT V2
<i>Cronbach</i> alfa	0,81	0,83
<i>Cronbach</i> alfa se item removido	P1 - 0,77	P1 - 0,79
	P2 - 0,80	P2 - 0,82
	P3 - 0,74	P3 - 0,75
	P4 - 0,74	P4 - 0,75
	P5 - 0,77	P5 - 0,81

Tabela 17 - Valores de *Cronbach* alfa do primeiro (V1) e segundo preenchimento (V2) do questionário XI-5-PT e o valor de *Cronbach* alfa quando a pergunta é removida. O valor foi superior a 0,80 o que é considerado bom e verificou-se que, quando se remove a questão, o valor diminui, indicando que a pergunta contribui para a consistência interna do questionário.

3.2.2.1.3. Determinação da inflação do valor de *Cronbach* alfa

V1					
	P1	P2	P3	P4	P5
P1	1,0				
P2	0,4	1,0			
P3	0,5	0,4	1,0		
P4	0,5	0,3	0,7	1,0	
P5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0

V2					
	P1	P2	P3	P4	P5
P1	1,0				
P2	0,4	1,0			
P3	0,6	0,4	1,0		
P4	0,6	0,4	0,7	1,0	
P5	0,3	0,6	0,4	0,5	1,0

Tabela 18 - Matriz de correlação inter-item para primeiro (V1) e segundo (V2) preenchimento. Os valores médios foram de 0,5, não tendo sido observada inflação do valor de *Cronbach* alfa.

3.2.2.1.4. Fiabilidade temporal de cada pergunta e da pontuação total

	ICC	95%		ITC
		Min	Max	
Pergunta Global	0,8	0,7	0,9	n/a
Sinto a boca seca durante as refeições	0,8	0,7	0,9	0,7
Sinto a boca seca	0,8	0,7	0,9	0,6
Tenho dificuldade em comer alimentos secos	0,9	0,9	1	0,8
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	0,9	0,8	0,9	0,8
Sinto os lábios secos	0,8	0,7	0,9	0,6
Pontuação total	0,9	0,9	1	n/a

Tabela 19 - XI-5-PT correlação intra-classe(ICC) e correlação item-total(ITC). Todos os valores obtidos foram superiores a 0,8 no ICC e a 0,6 no ITC. Estes valores são considerados excelentes ($ICC \geq 0,8$) e bons ($ITC \geq 0,3$), respetivamente.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.2.1.5. Validação externa questionário XI-5-PT

	Pontuação total
Pergunta Global	0,7

Tabela 20 - Valor de correlação *Spearman rho* entre a pergunta global e a pontuação total do questionário XI-5-PT. Esta correlação é considerada elevada.

3.2.2.1.6. Valores de pontuação total versus pergunta global

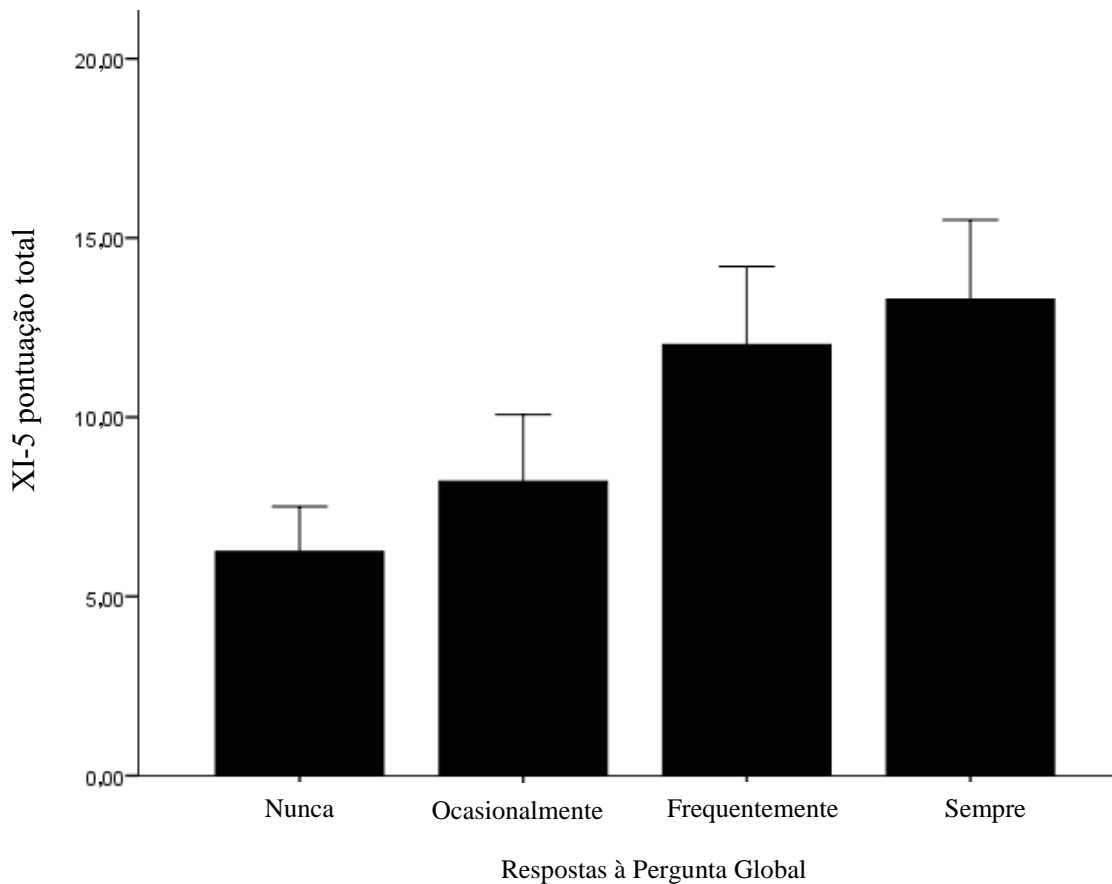


Gráfico 6 – Histograma representando a relação entre o valor de pontuação total e a resposta à pergunta global com média e desvio padrão. Um aumento de pontuação total corresponde a um aumento de queixas subjetivas de boca seca.

3.2.2.2. Fiabilidade do operador no questionário ODMQ

	ICC	95% IC
Pontuação relativa à secura dos lábios	0,85	0,76-0,91
Pontuação relativa à secura da mucosa bucal	0,82	0,72-0,88
Pontuação relativa à reserva funcional de saliva:	0,83	0,74-0,89
Pontuação relativa à palpação das glândulas salivares	0,79	0,67-0,86

Tabela 21 - Avaliação da fiabilidade do operador no questionário ODMQ. Apenas o item correspondente à palpação das glândulas salivares esteve abaixo do valor pretendido de 0,8.

3.2.2.3 Validação do questionário OHIP-14-PT

3.2.2.3.1. Consistência interna do questionário

	OHIP-14-PT V1	OHIP-14-PT V2
<i>Cronbach alfa</i>	0,89	0,89
	P1 - 0,88	P1 - 0,89
	P2 - 0,89	P2 - 0,89
	P3 - 0,88	P3 - 0,88
	P4 - 0,88	P4 - 0,88
	P5 - 0,88	P5 - 0,88
	P6 - 0,88	P6 - 0,88
<i>Cronbach alfa se item removido</i>	P7 - 0,87	P7 - 0,87
	P8 - 0,88	P8 - 0,88
	P9 - 0,88	P9 - 0,88
	P10 - 0,88	P10 - 0,89
	P11 - 0,88	P11 - 0,89
	P12 - 0,88	P12 - 0,88
	P13 - 0,88	P13 - 0,88
	P14 - 0,89	P14 - 0,89

Tabela 22 - Valores de *Cronbach* alfa do primeiro (V1) e segundo preenchimento (V2) do questionário OHIP-14-PT e valor de *Cronbach* alfa quando a pergunta é removida. O valor foi superior a 0,80 em todos os itens, o que é considerado bom. Adicionalmente, verificou-se que quando a questão é removida, o valor diminui ou permanece igual, indicando todas as perguntas contribuem para a consistência interna do questionário.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.2.3.2. Determinação da inflação do valor de *Cronbach* alfa

	V1													
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
P1	1,00													
P2	0,3	1,0												
P3	0,3	0,3	1,0											
P4	0,3	0,3	0,6	1,0										
P5	0,3	0,2	0,4	0,4	1,0									
P6	0,3	0,2	0,4	0,5	0,7	1,0								
P7	0,5	0,3	0,5	0,7	0,5	0,6	1,0							
P8	0,2	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4	0,6	1,0						
P9	0,3	0,2	0,3	0,4	0,3	0,6	0,5	0,4	1,0					
P10	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4	0,7	0,5	0,4	1,0				
P11	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,6	1,0			
P12	0,4	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,3	1,0		
P13	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,7	1,0	
P14	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	1,0

	V2													
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
P1	1,0													
P2	0,3	1,0												
P3	0,3	0,3	1,0											
P4	0,4	0,4	0,5	1,0										
P5	0,3	0,2	0,4	0,5	1,0									
P6	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	1,0								
P7	0,5	0,6	0,5	0,7	0,4	0,5	1,0							
P8	0,2	0,5	0,3	0,4	0,2	0,3	0,7	1,0						
P9	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,6	0,4	0,3	1,0					
P10	0,3	0,3	0,3	0,5	0,3	0,3	0,6	0,4	0,2	1,0				
P11	0,1	0,5	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	1,0			
P12	0,5	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	1,0		
P13	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,6	0,3	0,4	0,6	1,0	
P14	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3	0,2	0,3	0,4	0,5	0,4	1,0

Tabela 23 - Matriz de correlação inter-item para primeiro (V1) e segundo (V2) preenchimento. Os valores médios foram de 0,4 não tendo sido observada inflação do valor de *Cronbach* alfa

3.2.2.3.3. Fiabilidade temporal de cada pergunta e da pontuação total

Questões	ICC	95% IC		ITC
		Min	Max	
Teve problemas em pronunciar alguma palavra?	0,9	0,8	0,9	0,5
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	0,8	0,7	0,9	0,4
Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	0,9	0,9	1	0,6
Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?	0,9	0,9	0,9	0,6
Sentiu-se preocupado(a)?	0,9	0,8	0,9	0,6
Sentiu-se nervoso(a)?	0,9	0,9	1	0,7
A sua alimentação ficou prejudicada?	0,9	0,9	1	0,8
Teve que interromper as suas refeições?	0,9	0,9	0,9	0,6
Encontrou dificuldade para relaxar?	0,9	0,8	0,9	0,6
Sentiu-se envergonhado(a)?	0,9	0,8	0,9	0,7
Ficou irritado(a) com as outras pessoas?	0,8	0,7	0,9	0,6
Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?	1	0,9	1	0,6
Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?	0,9	0,9	0,9	0,6
Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas atividades?	0,8	0,6	0,8	0,4
Pontuação Total	0,9	0,9	1	n/a

Tabela 24 – OHIP-14-PT correlação intra-classe(ICC) e correlação item-total(ITC). Todos os valores obtidos foram superiores a 0,8 no ICC e 0,4 no ITC. Estes valores são considerados excelentes ($ICC \geq 0,80$) e bons ($ITC \geq 0,3$).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.2.3.4. Gráfico de dispersão relacionando a pontuação total do questionário OHIP-14-PT com os diferentes tipos de fluxo salivar

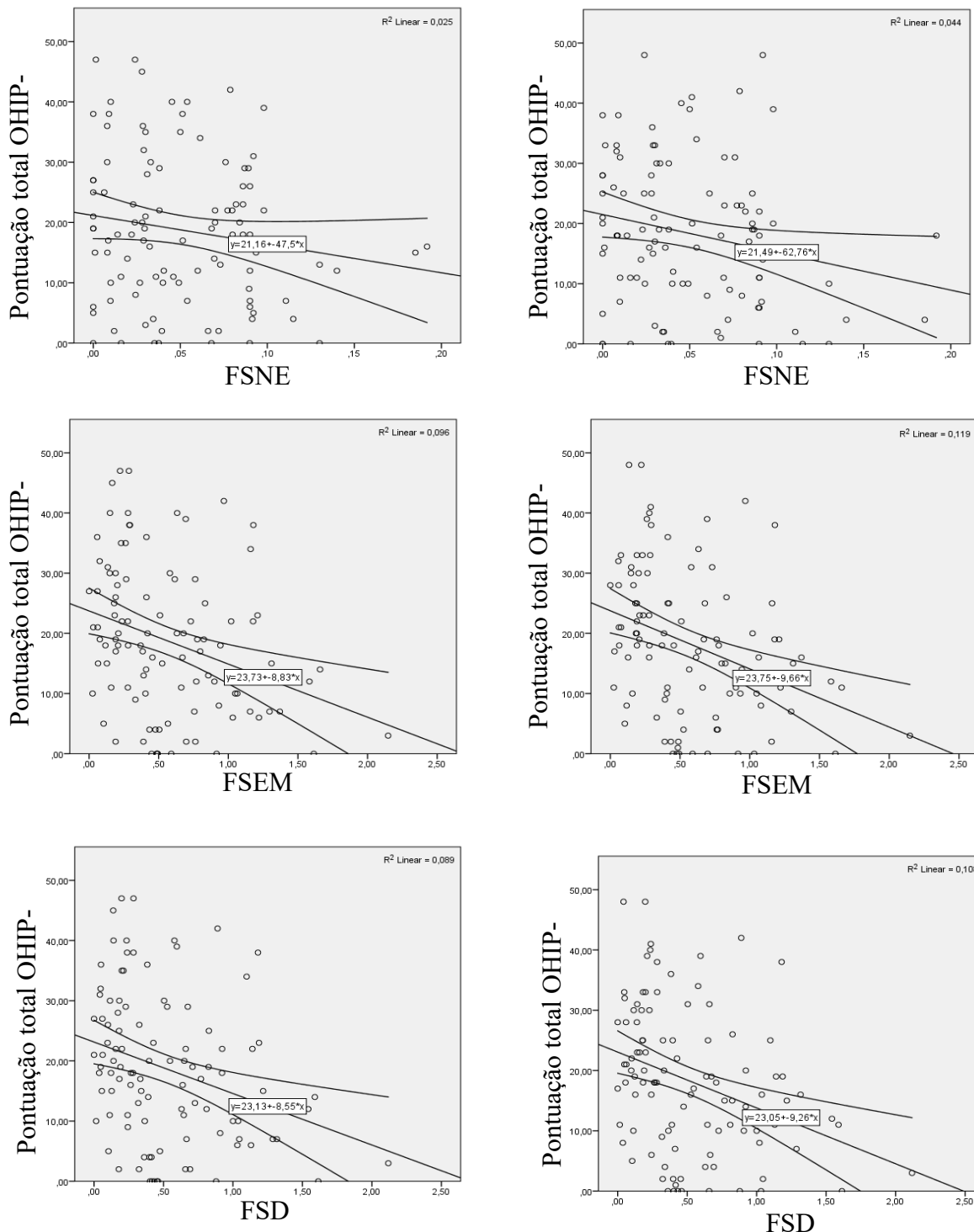


Gráfico 7 – Gráfico de dispersão relacionando o valor da pontuação total do gráfico OHIP-14-PT (V1 e V2) com os valores de FSNE, FSEM e FSD respetivos. A linha de regressão e a interpolação do intervalo de confiança 95% estão representadas.

3.2.3. Efeitos de EGSS na xerostomia e qualidade de vida

3.2.3.1. Valores médios das respostas à Pergunta Global e XI-5-PT antes e após a utilização dos sistemas

Pergunta	Xeros®						CPC					
	Antes		Depois		Δ Pontuação		Antes		Depois		Δ Pontuação	
	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP
Com que frequência sente a boca seca?	3,2	0,7	2,9*	0,8	-0,3	0,8	3,3	0,7	3,1*	0,8	-0,2	0,7
Sinto a boca seca durante as refeições	2,3	0,7	2,1*	0,8	-0,2	0,7	2,2	0,7	2,2	0,7	0,0	0,7
Sinto a boca seca	2,9	0,3	2,7*	0,6	-0,2	0,5	2,9	0,4	2,8	0,4	-0,1	0,5
Tenho dificuldade em comer alimentos secos	2,4	0,7	2,3	0,8	-0,1	0,5	2,4	0,8	2,3	0,8	-0,1	0,6
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	2,1	0,8	2,1	0,8	-0,1	0,6	2,2	0,8	2,1	0,8	-0,1	0,6
Sinto os lábios secos	2,8	0,5	2,6*	0,7	-0,2	0,6	2,8	0,5	2,7	0,5	0,0	0,4
Pontuação Total	12,5	2,3	11,7*	2,6	-0,8*	1,7	12,4	2,4	12,2	2,2	-0,2	1,4

Tabela 25 – Média e desvio padrão, obtidos para cada pergunta do questionário XI-5-PT e da sua pontuação total, bem como da pergunta global antes e após a utilização dos sistemas. Não foram encontradas diferenças significativas entre os valores iniciais em cada grupo. Foram encontradas diferenças significativas (*) nos valores finais da Pergunta Global em ambos os sistemas. Foram encontradas diferenças significativas (*) nos valores finais da pergunta 1, 2, 5 e pontuação total no sistema Xeros®.

3.2.3.2. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário XI-5-PT

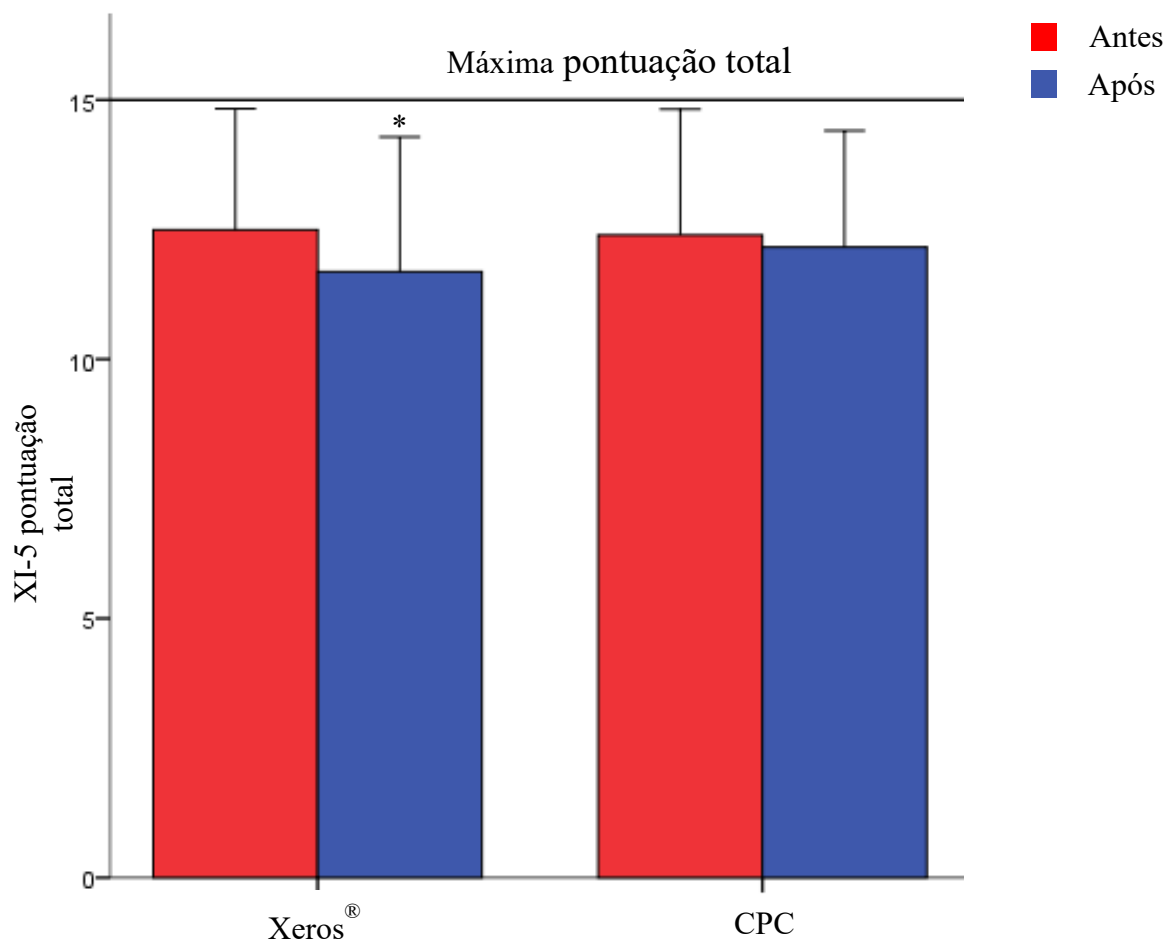


Gráfico 7 – Comparação da pontuação total (média e desvio padrão) antes e após a utilização dos dois sistemas. Foram encontradas diferenças significativas (*) apenas no sistema Xeros®.

3.2.3.3. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário XI-5-PT

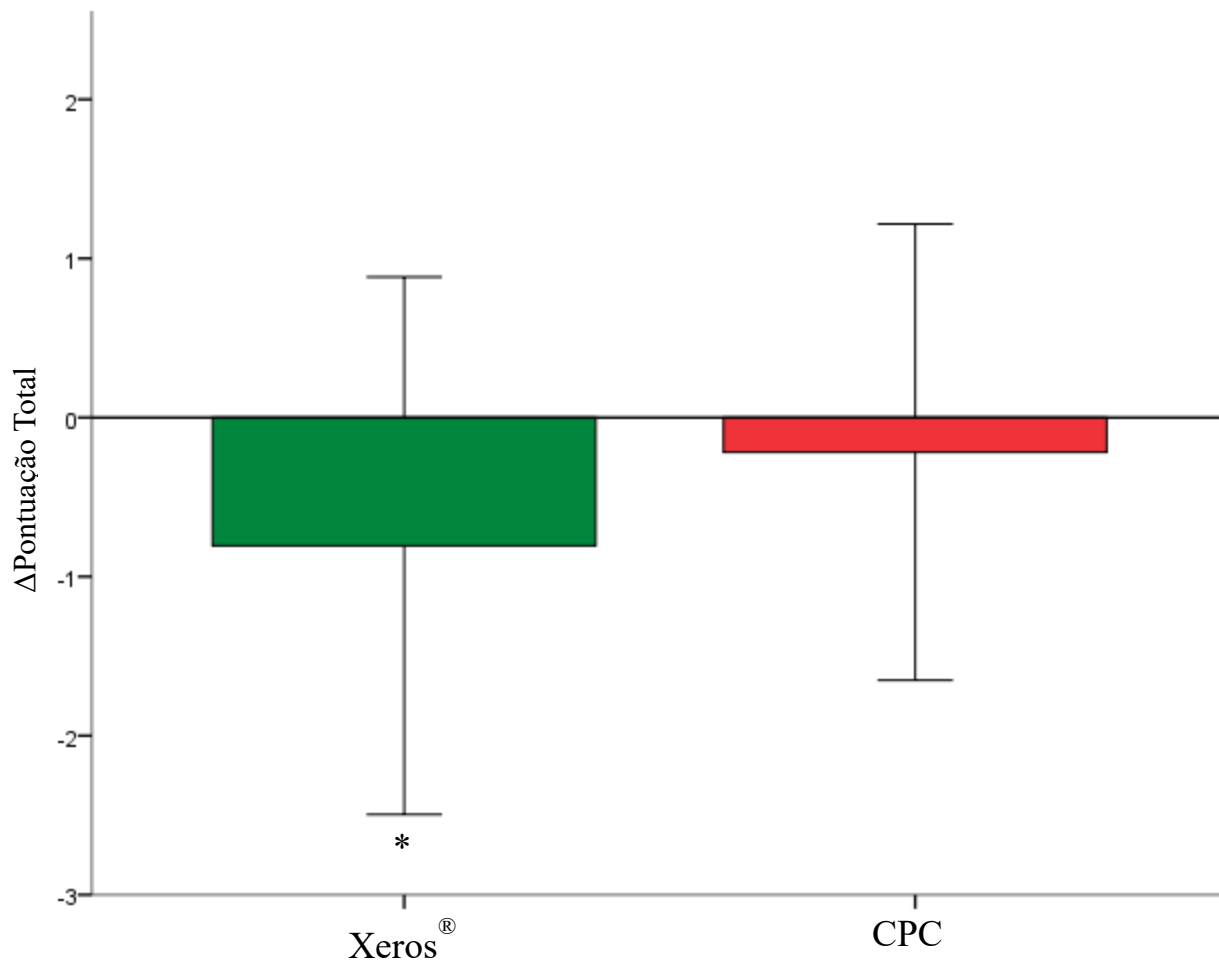


Gráfico 8 – Comparação da diferença (média e desvio padrão) da pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas. (*) diferença estatisticamente significativa.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.3.4. Valores médios das respostas ao ODMQ antes e após a utilização dos sistemas

Perguntas	Xeros®						CPC						Δ Pontuação	
	Antes		Após		Δ Pontuação		Antes		Após					
	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP		
Secura dos lábios	1,1	0,8	1,0	0,7	-0,1	0,6	1,4	0,7	1,3	0,8	-0,1	0,8		
Secura da mucosa bucal	1,4	0,8	1,1*	0,7	-0,2	0,7	1,3	0,7	1,3	0,8	-0,1	0,7		
Reserva funcional de saliva	0,6	0,5	0,5	0,5	-0,1	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,0	0,4		
Palpação das glândulas salivares	0,7	0,5	0,5	0,5	-0,2	0,5	0,7	0,5	0,6	0,5	-0,1	0,4		
Pontuação total	3,8	1,7	3,4	1,9	-0,4	2,0	3,9	1,7	3,6	1,7	-0,3	1,4		

Tabela 26 – Média e desvio padrão, obtidos para cada pergunta do questionário ODMQ e da sua pontuação total. Foram encontradas diferenças significativas (*) no item relativo à secura da mucosa bucal do sistema Xeros®.

3.2.3.5. Comparação do efeito dos dois sistemas nas perguntas do questionário ODMQ

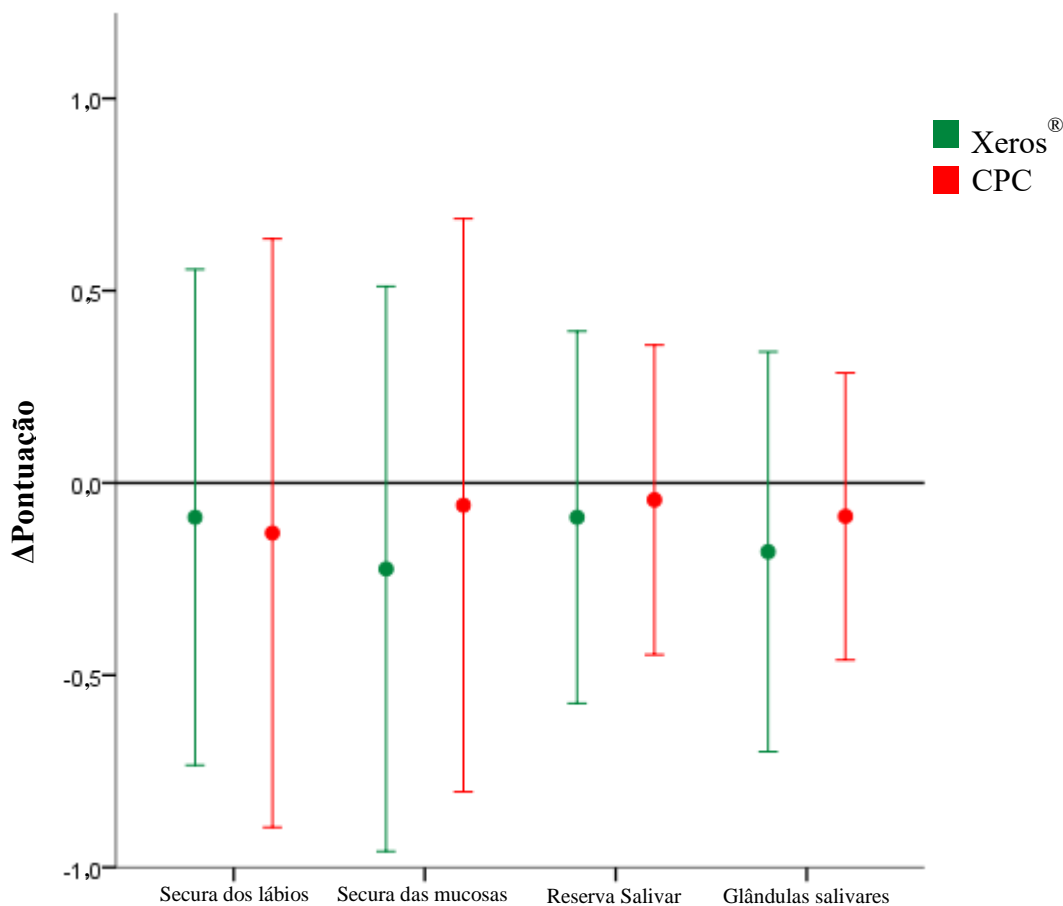


Gráfico 9- Média e desvio padrão do resultado da diferença da pontuação antes e após a utilização dos dois sistemas em cada item do questionário ODMQ. Existiu melhoria em todos os itens sendo a maior relacionada com a secura da mucosa oral sem, no entanto, existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois sistemas.

3.2.3.6. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário ODMQ.

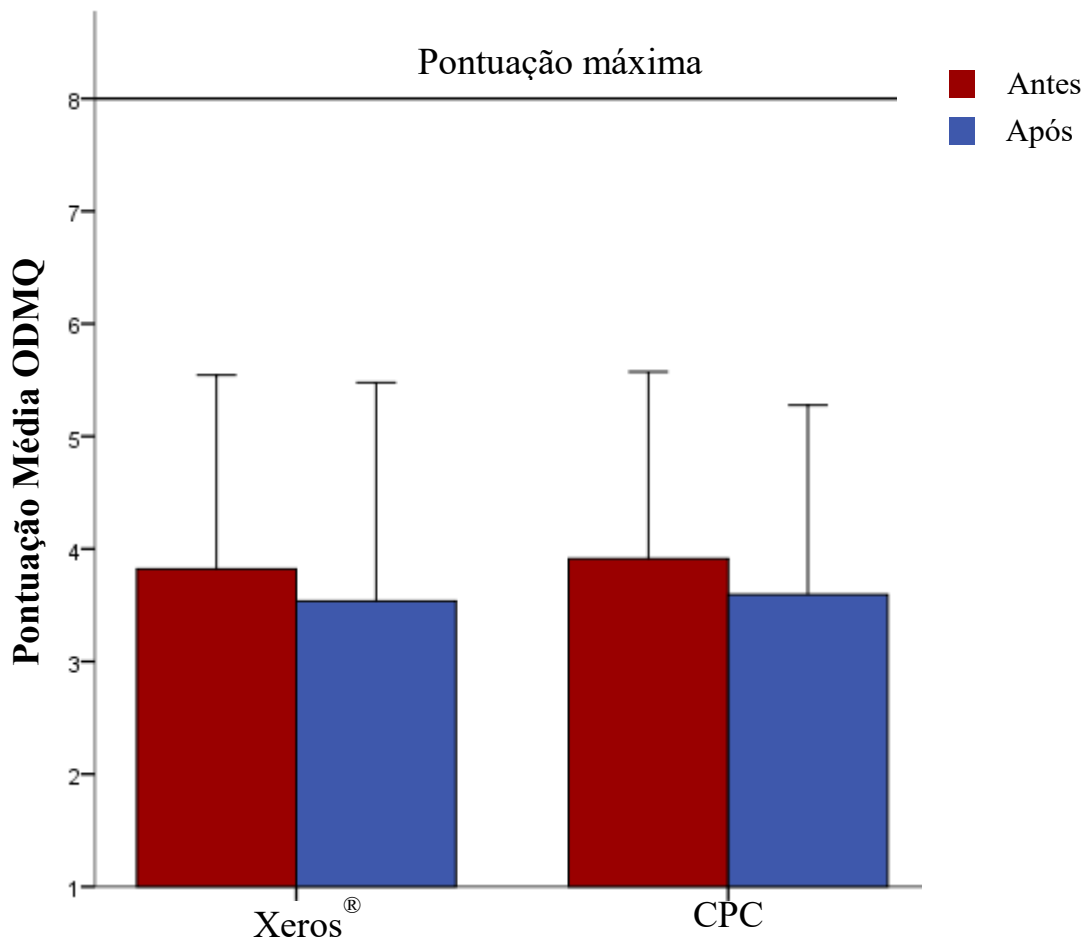


Gráfico 10 – Comparação da pontuação total (média e desvio padrão) antes e após a utilização dos dois sistemas. Apesar de existir uma melhoria em ambos os grupos não foram encontradas diferenças entre os dois sistemas.

3.2.3.7. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário ODMQ

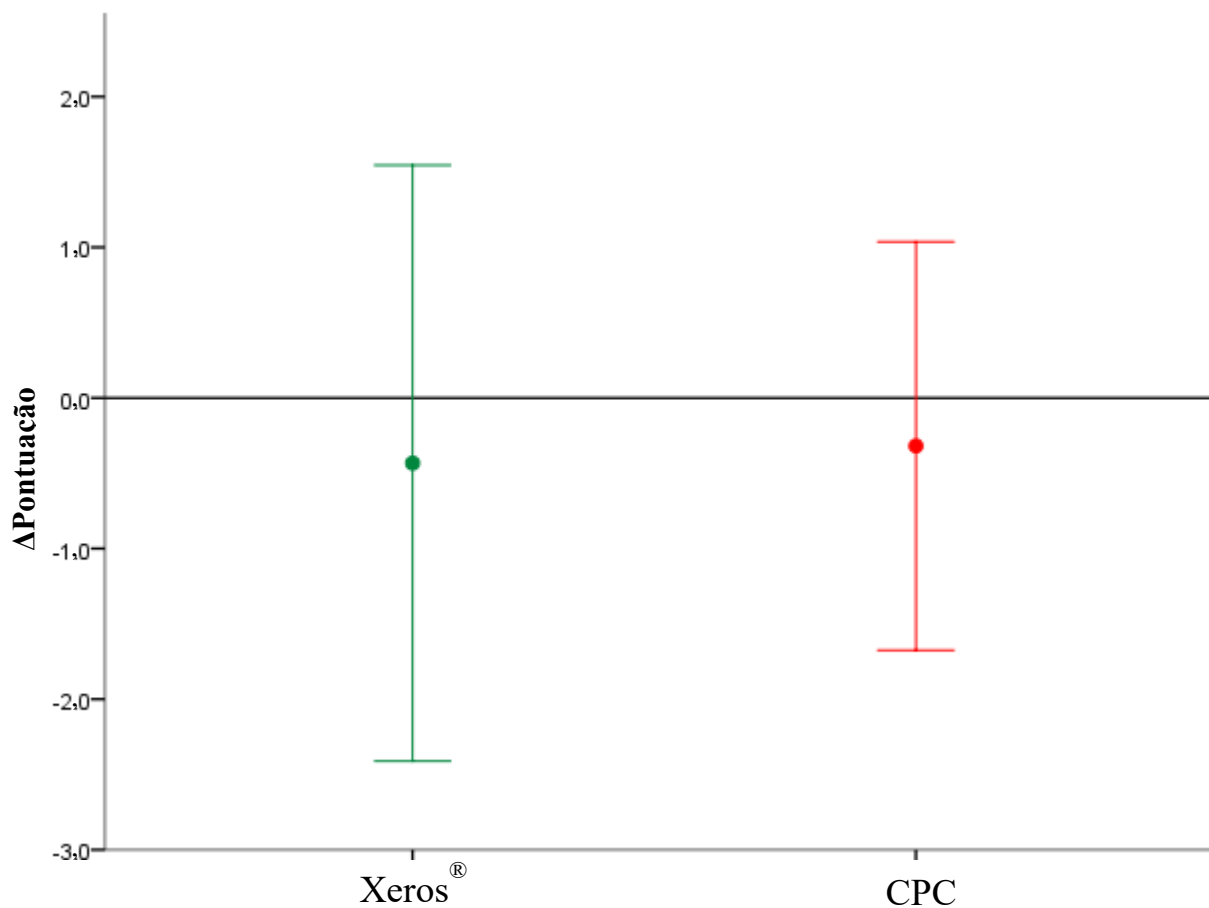


Gráfico 11 – Comparação da média e desvio padrão da diferença de pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3.2.3.8. Valores médios das respostas ao OHIP-14-PT antes e após a utilização dos sistemas

Perguntas	Xeros®				CPC			
	Antes		Após		Antes		Após	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Teve problemas em pronunciar alguma palavra?	1,4	1,1	1,4	1,1	1,6	1,0	1,4	1,0
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	1,6	1,1	1,4*	1,2	1,3	1,3	1,3	1,1
Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	1,8	1,1	1,6	1,2	2,0	1,1	1,7	1,1
Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?	1,9	1,1	1,6*	1,0	1,8	1,3	1,7	1,2
Sentiu-se preocupado(a)?	2,3	1,3	1,6*	1,3	2,2	1,4	1,8*	1,4
Sentiu-se nervoso(a)?	2,3	1,2	1,6*	1,2	2,2	1,4	2,0	1,3
A sua alimentação ficou prejudicada?	1,6	1,2	1,3*	1,2	1,6	1,4	1,4	1,2
Teve que interromper as suas refeições?	1,1	1,1	0,9	1,1	1,1	1,2	0,9	1,1
Encontrou dificuldade para relaxar?	2,0	1,3	1,7*	1,2	1,9	1,3	1,5*	1,2
Sentiu-se envergonhado(a)?	1,0	1,1	0,8	1,0	1,0	1,2	1,0	1,1
Ficou irritado(a) com as outras pessoas?	0,9	1,1	0,8	1,1	1,1	1,2	1,0	1,1
Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?	1,3	1,3	1,0	1,0	1,6	1,3	1,3	1,2
Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?	1,8	1,3	1,3*	1,3	2,0	1,3	1,6*	1,3
Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas atividades?	0,6	0,9	0,7	0,9	0,9	1,2	0,9	1,0

Tabela 27 – Média e desvio padrão, obtidos para cada pergunta do questionário OHIP-14-PT antes e após a utilização do sistema. Existiram diferenças significativas nos valores obtidos antes e após nas perguntas 5, 9 e 13 em ambos os sistemas. Foram ainda encontradas diferenças significativas na pergunta 2, 4, 6 e 7 no sistema Xeros®.

3.2.3.9. Valores médios dos domínios e pontuação total ao OHIP-14-PT antes e depois da utilização dos sistemas

Domínios	Xeros®						CPC					
	Antes		Após		Δ Pontuação		Antes		Após		Δ Pontuação	
	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	DP	\bar{x}	D P
Limitação funcional	3,1	1,8	2,8	2,0	-0,3	1,4	2,9	2,0	2,7	1,8	-0,1	1,4
Dor Física	3,7	1,7	3,2*	1,8	-0,8	1,4	3,8	2,1	3,3	1,9	-0,4	2,0
Desconforto Psicológico	4,5	2,2	3,2*	2,4	-1,3	2,3	4,4	2,7	3,8	2,6	-0,6	2,4
Invalidez Física	2,7	2,0	2,2	2,0	-0,4	1,6	2,7	2,4	2,3	2,2	-0,4	2,1
Invalidez Psicológica	3,0	1,9	2,5*	1,7	-0,5	1,4	2,9	2,0	2,6	1,9	-0,3	1,9
Invalidez Social	2,2	2,0	1,8	1,9	-0,3	1,6	2,6	2,1	2,3	2,1	-0,3	1,9
Incapacidade	2,4	1,9	2,0*	1,9	-0,4	1,4	2,8	2,2	2,4	2,1	-0,4	2,0
Pontuação Total	21,5	10,0	17,8*	10,0	-3,7	7,4	22,0	12,2	18,9*	11,4	-3,1	8,9

Tabela 28 – Média e desvio padrão, obtidos para cada domínio do questionário OHIP-14-PT antes e após a utilização do sistema. Existiram diferenças significativas (*) nos domínios de Dor Física, Desconforto Psicológico, Invalidez Psicológica, Incapacidade e pontuação total no sistema Xeros®. No sistema CPC apenas houve diferenças significativas na pontuação total.

3.2.3.10. Comparação do efeito dos dois sistemas nos domínios do questionário OHIP-14-PT

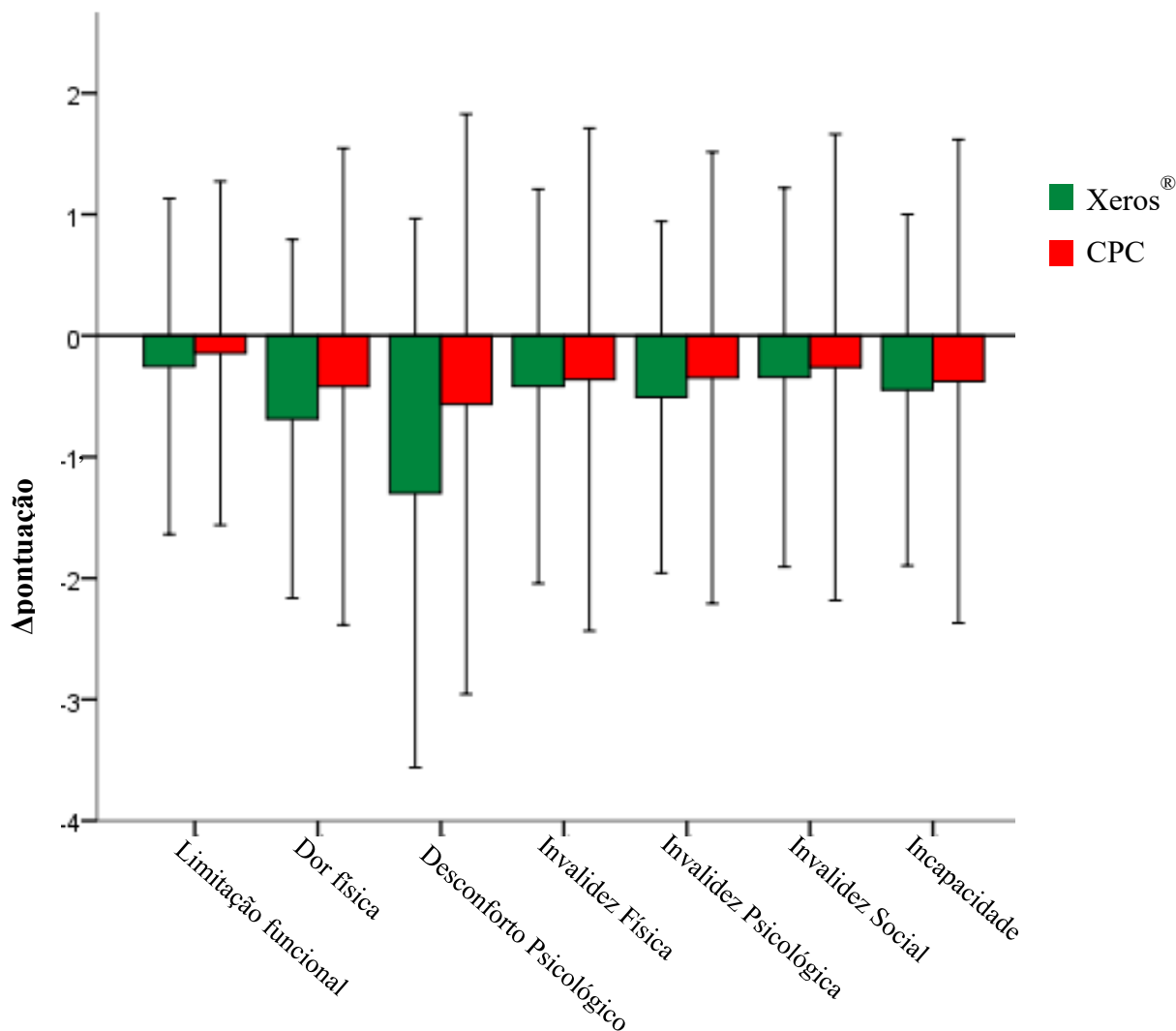


Gráfico 12 – Média e desvio padrão do resultado do impacto da utilização dos dois sistemas em cada domínio do questionário OHIP-14-PT. Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

3.2.3.11. Comparação entre a pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas no questionário OHIP-14-PT

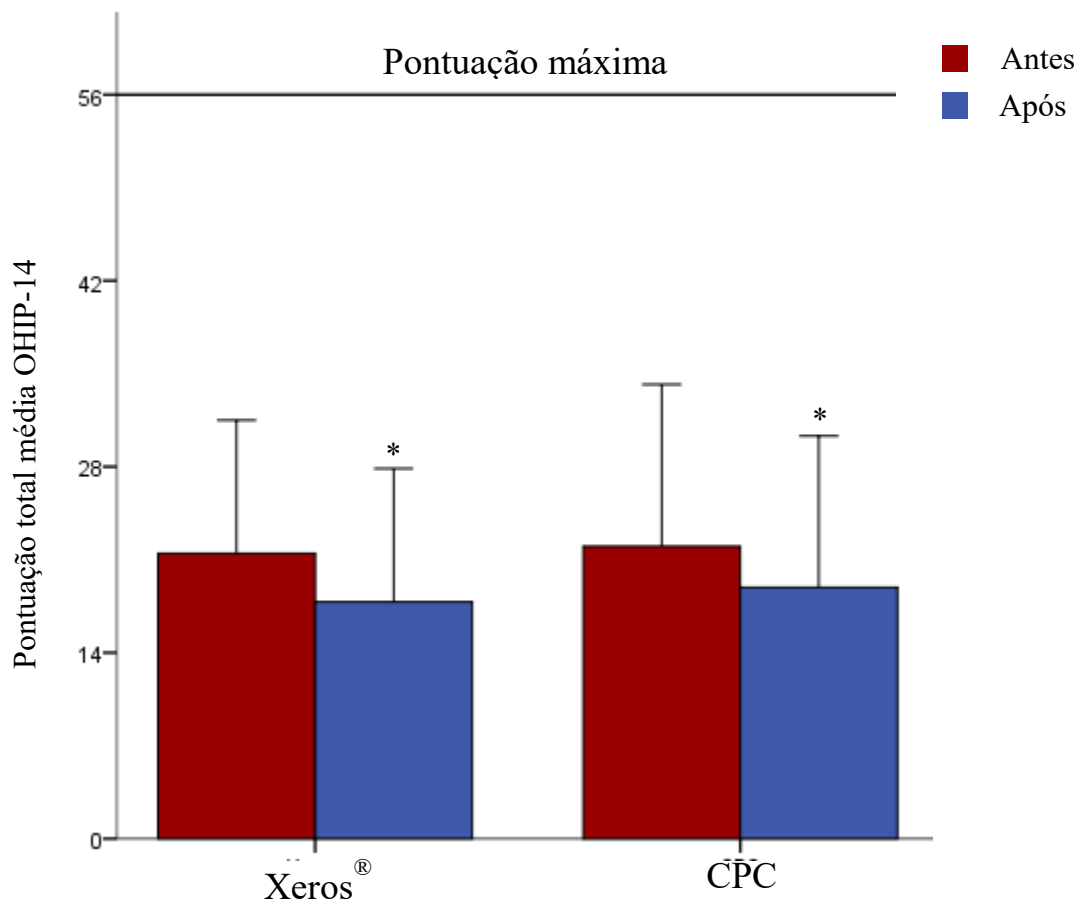


Gráfico 13 – Comparação da pontuação total (média e desvio padrão) antes e após a utilização dos sistemas. Existiram diferenças significativas (*) em ambos os sistemas ocorrendo uma maior diminuição no sistema Xeros®.

3.2.3.12. Comparação da diferença da pontuação total após a utilização dos dois sistemas no questionário OHIP-14-PT

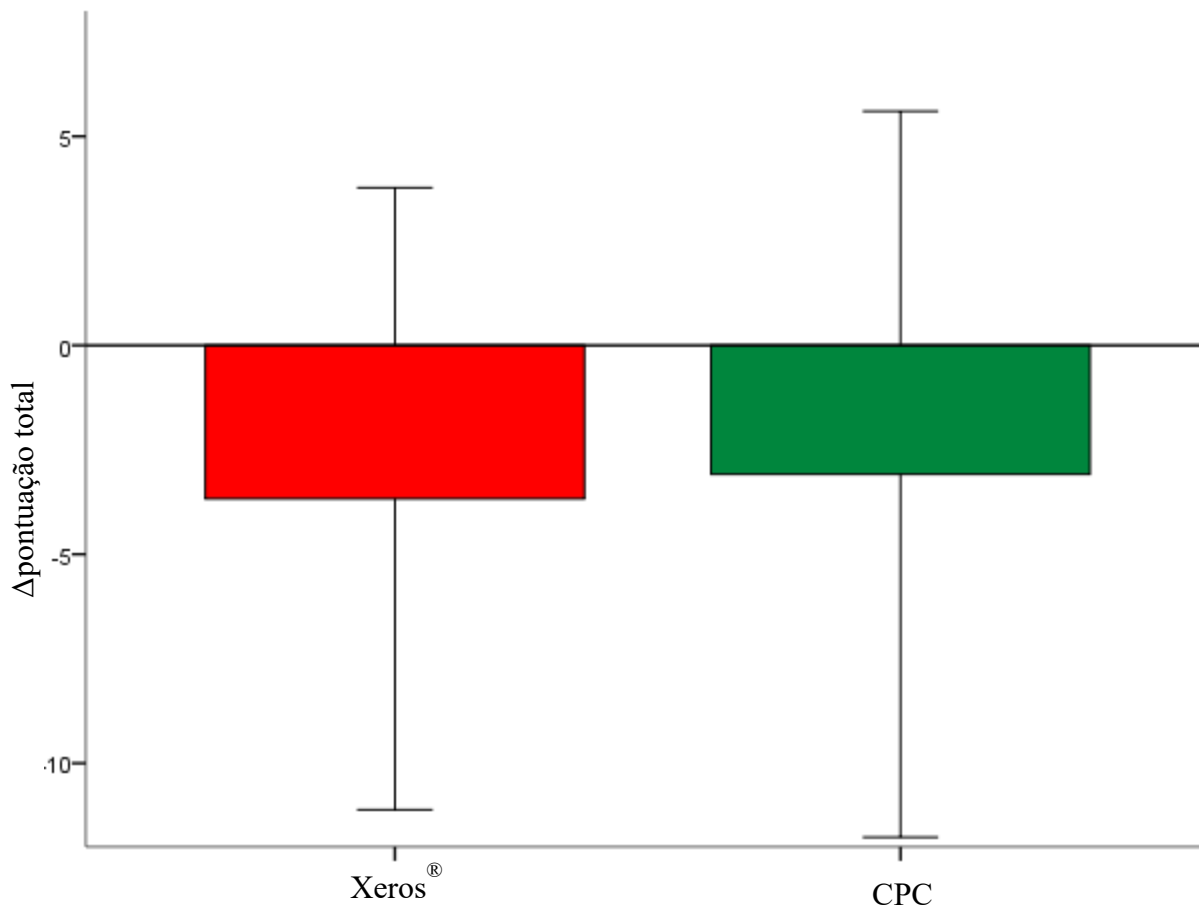


Gráfico 14 – Comparação da diferença (média e desvio padrão) da pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas. Não foram encontradas diferenças significativas existindo uma maior melhoria no sistema Xeros®.

3.2.3.13. Valores de SEM, SRM e effect size em ambos os grupos na pontuação total do questionário XI-5-PT e domínios do questionário OHIP-14-PT e pontuação total

Dimensão	Xeros®			CPC		
	SEM	SRM	Effect Size	SEM	SRM	Effect Size
Pontuação Total XI -5	1	-0.5	-0.4	0,7	-0.1	-0.1
Limitação funcional	0.6	-0.2	-0.2	0.7	-0.1	-0.1
Dor Física	0.6	-0.6	-0.5	0.7	-0.3	-0.2
Desconforto Psicológico	0.7	-0.6	-0.6	0.9	-0.3	-0.3
Invalidez Física	0.7	-0.3	-0.2	0.8	-0.2	-0.2
Invalidez Psicológica	0.6	-0.4	-0.3	0.7	-0.2	-0.2
Invalidez Social	0.7	-0.2	-0.2	0.7	-0.2	-0.2
Incapacidade	0.6	-0.3	-0.2	0.7	-0.2	-0.2
Pontuação Total OHIP-14-PT	3.3	-0.5	-0.4	4.0	-0.3	-0.3

Tabela 28– Standard Error Measurement (SEM), Standard Response Mean (SRM) and Effect size (ES) antes e após a variação da aplicação dos dois sistemas em ambos os questionários. Em negrito encontram-se as dimensões onde o ES foi moderado.

3.2.3.14. Percentagem de distribuição de pacientes de acordo com a variação na pontuação total do questionário XI-5-PT e OHIP-14-PT e seus domínios

	Xeros®			CPC		
	+	=	-	+	=	-
Δ Pontuações	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
Pontuação Total	45*	40	15	38	36	26
XI -5	(30-53)	(28-52)	(6-24)	(26-49)	(25-47)	(16-36)
Limitação funcional	42*	33	25	33	46	21
	(30-54)	(22-44)	(15-35)	(22-44)	(34-58)	(11-29)
Dor Física	58*	27	15	50*	28	22
	(46-70)	(16-38)	(7-24)	(39-63)	(17-39)	(12-31)
Desconforto Psicológico	54*	30	16	48*	33	19
	(42-66)	(19-41)	(7-25)	(36-60)	(22-44)	(10-28)
Invalidez Física	43*	46	11	33*	48	19
	(31-55)	(34-58)	(3-17)	(22-44)	(36-60)	(10-28)
Invalidez Psicológica	40*	44	16	38	39	23
	(28-52)	(31-55)	(7-25)	(27-50)	(28-51)	(13-33)
Invalidez Social	34	42	24	38	38	24
	(23-45)	(30-54)	(14-34)	(27-50)	(27-50)	(14-34)
Incapacidade	43*	33	24	38	33	29
	(31-55)	(22-44)	(14-34)	(27-50)	(22-44)	(18-40)
Pontuação Total OHIP-14-PT	72*	5	23	62*	6	32
	(61-83)	(0.3-12)	(12-32)	(51-73)	(0.4-12)	(21-43)

Tabela 29 – Distribuição das percentagens (95% IC) dos pacientes que melhoram (+), ficaram iguais (=) ou pioraram (-) em ambos os questionários. No grupo A existiram diferenças significativas (*) entre a percentagem de pacientes que melhoraram quando comparada com a percentagem dos que pioraram em todas as categorias, com exceção do domínio Invalidez social.

3.2.4. Comparação de diferentes parâmetros orais e demográficos com a xerostomia e qualidade de vida

3.2.4.1. Regressão linear entre parâmetros orais e idade

Idade			
Parâmetro	Coefficiente β	Sig.	Coefficiente não padronizado β
FSNE	-0,61	0,48	0,00
FSEM	-0,16	0,06	-0,01
Índice CPO	0,39	0,00	0,20

Tabela 30 – Regressão linear entre parâmetros orais (FSNE; FSEM, e índice CPO) e anos de idade. Verificou-se na população de estudo que a idade influencia significativamente o valor de índice CPO, sendo que para cada aumento de 1 ano de idade, o valor de CPO aumenta 0,20.

3.2.4.2. Correlação Ponto biserial entre necessidade de tratamento periodontal e idade

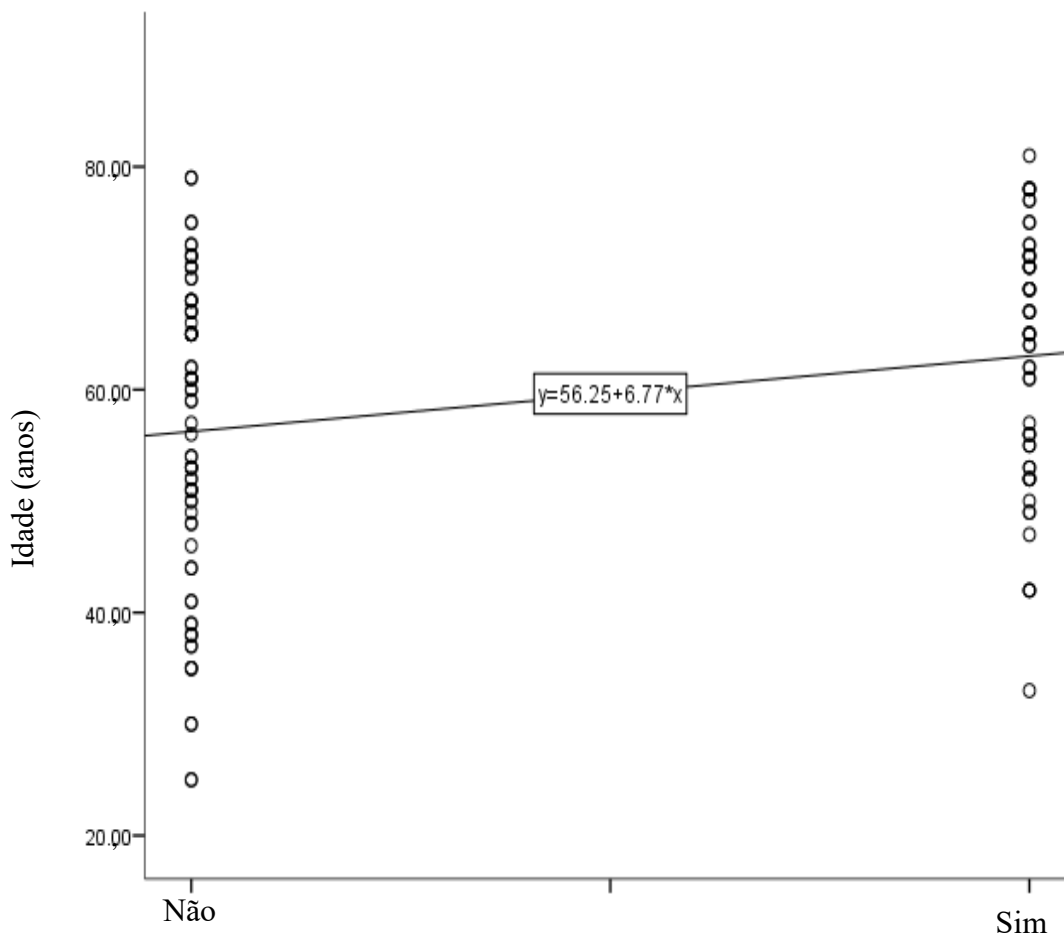


Gráfico 15 – Correlação Ponto biserial entre a idade e a necessidade de tratamento periodontal. A correlação embora positiva foi de força insignificante (0,27 inferior a 0,3).

3.2.4.3. Correlação Ponto biserial entre a existência de Prótese Parcial Removível e idade

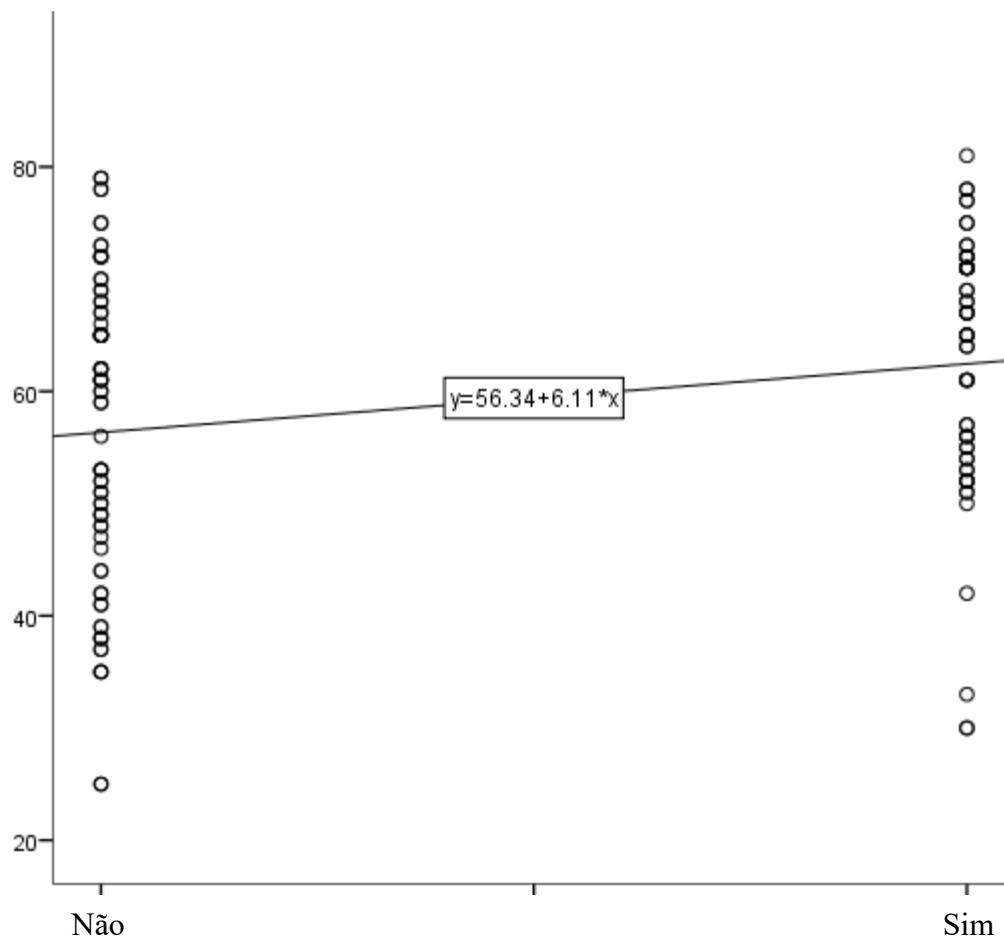


Gráfico 16 – Correlação Ponto biserial entre a idade e a existência de Prótese Parcial Removível. A correlação foi positiva, mas de força insignificante (0,23).

3.2.4.4. Valores de correlação de parâmetros orais e idade com a Pergunta Global e Questionário XI-5-PT

Perguntas	Idade	FSNE	FSEM	FSD	Índice CPO
Pergunta Global	-0,20	-0,07	-0,08	-0,08	0,00
Sinto a boca seca durante as refeições	-0,13	-0,24*	-0,33*	-0,33*	0,04
Sinto a boca seca	-0,16	-0,09	-0,02	-0,02	0,02
Tenho dificuldade em comer alimentos secos	-0,03	-0,11	-0,41*	-0,41*	0,23*
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	0,05	-0,13	-0,46*	-0,45*	0,22
Sinto os lábios secos	-0,07	-0,16	-0,17	-0,16	0,14
Pontuação Total	-0,10	-0,18	-0,44*	-0,44*	0,17

Tabela 31 - Correlações de *Spearman rho* entre diferentes parâmetros orais e a idade com a pergunta global e questionário XI-5-PT. Apesar de reduzidos, os valores de correlação foram mais elevados e significativos nas perguntas que envolvem a alimentação/mastigação.

3.2.4.5. Valores de correlação de parâmetros orais e idade com questionário ODMQ

Perguntas	Idade	FSNE	FSEM	FSD	Índice CPO
Pontuação relativa à secura dos lábios	0,15	-0,21	-0,16	-0,14	0,05
Pontuação relativa à secura da mucosa bucal	0,16	0,06	-0,18*	-0,19	0,02
Pontuação relativa à reserva funcional de saliva	0,32*	-0,22	-0,02	0,00	0,03
Pontuação relativa à palpação das glândulas salivares	0,11	-0,15	-0,04	-0,03	0,06

Tabela 32 - Correlações de *Spearman rho* entre diferentes parâmetros orais e a idade com o ODMQ. A correlação mais forte registada, classificada como “correlação moderada”, observou-se na relação da “ausência de reserva funcional” com “idade” (0,32).

3.2.4.6. Valores de correlação entre parâmetros orais e idade com as perguntas do questionário OHIP-14-PT

	Idade	FSNE	FSEM	FSD	Índice CPO
Teve problemas em pronunciar alguma palavra?	-0,12	-0,08	-0,28*	-0,28*	0,09
Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	-0,15	-0,05	-0,08	-0,07	-0,06
Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	0,03	-0,10	-0,22	-0,22	-0,12
Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?	-0,01	-0,26*	-0,32*	-0,30*	0,01
Sentiu-se preocupado(a)?	0,08	-0,03	-0,06	-0,08	0,02
Sentiu-se nervoso(a)?	0,19	-0,05	-0,04	-0,04	0,01
A sua alimentação ficou prejudicada?	0,08	-0,15	-0,34*	-0,33*	0,02
Teve que interromper as suas refeições?	-0,10	-0,11	-0,14	-0,13	0,15
Encontrou dificuldade para relaxar?	-0,06	-0,02	-0,01	-0,01	-0,13
Sentiu-se envergonhado(a)?	-0,00	-0,25	-0,22	-0,21	0,17
Ficou irritado(a) com as outras pessoas?	-0,28*	-0,02	-0,06	-0,05	0,25
Teve dificuldade em realizar as suas tarefas diárias?	0,06	-0,17	-0,06	-0,05	0,07
Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?	0,07	-0,09	-0,15	-0,16	0,04
Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas atividades?	0,12	-0,04	-0,00	-0,00	0,02

Tabela 33 - Correlações de *Spearman rho* entre diferentes parâmetros orais e a idade com o OHIP-14-PT. De notar que as correlações mais robustas ocorreram entre perguntas que envolvem a alimentação com o fluxo salivar estimulado.

3.2.4.7. Valores de correlação entre parâmetros orais e idade com os domínios e a pontuação total do questionário OHIP-14-PT

	Idade	FSNE	FSEM	FSD	Índice CPO
Limitação funcional	0,09	-0,01	-0,20*	-0,19*	-0,04
Dor física	0,01	-0,25*	-0,45*	-0,44*	0,04
Desconforto psicológico	0,11	-0,06	-0,18	-0,26	0,12
Invalidez Física	0,01	-0,15	-0,34*	-0,34*	0,11
Invalidez Psicológica	0,01	-0,17	-0,21	-0,19	0,01
Invalidez Social	0,06	-0,09	-0,01	-0,02	0,04
Incapacidade	0,13	-0,07	-0,14	-0,15	0,12
Pontuação Total	0,03	-0,16	-0,31*	-0,31*	0,06

Tabela 34 - Correlações de *Spearman rho* entre diferentes parâmetros orais e a idade com os domínios do OHIP-14-PT. De notar as correlações negativas mais pronunciadas entre a dor física e a invalidez física com o fluxo salivar estimulado.

3.2.4.8. Modelo univariado entre fluxos, parâmetros demográficos e pontuações totais dos inquéritos (significância)

Parâmetros	XI-5-PT pontuação total Antes	XI-5-PT pontuação total Após	Δ XI-5-PT pontuação total	OHIP-14- PT pontuação total Antes	OHIP-14- PT pontuação total Após	Δ OHIP-14- PT pontuação total
FSNE	0,75	0,48	0,36	0,48	0,34	0,76
FSEM	0,00*	0,02*	0,07	0,05*	0,24	0,40
Idade	0,31	0,40	0,67	0,87	0,99	0,86
Habilitação académica	0,12	0,11	0,19	0,27	0,33	0,98
Estado Profissional	0,09	0,06	0,93	0,26	0,19	0,99
Estado Civil	0,08	0,14	0,75	0,59	0,47	0,67
Habitação própria	0,31	0,34	0,35	0,51	0,80	0,32

Tabela 35 – Modelo univariado entre diferentes parâmetros demográficos e as pontuações totais dos questionários. Não foram observados parâmetros que tenham influenciado significativamente a pontuação dos inquéritos com a exceção do FSEM (*) - apenas no inquérito XI-5-PT e no inquérito OHIP-14-PT preenchido inicialmente.

3.2.4.9. Correlação entre as pontuações totais dos questionários

Pontuação total	XI-5-PT	ODMQ	OHIP-14-PT
XI-5-PT	1	0,57*	0,54*
ODMQ	0,57*	1	0,13
OHIP-14-PT	0,54*	0,13	1

Tabela 36 -. Correlações de *Spearman rho* entre as pontuações totais dos diferentes questionários. Existiram correlações positivas moderadas e estatisticamente significativas (*) entre todos os questionários com a exceção do ODMQ com o OHIP-14-PT.

3.2.5. Parâmetros salivares de Xeros® e CPC

3.2.5.1. Variação do pH salivar

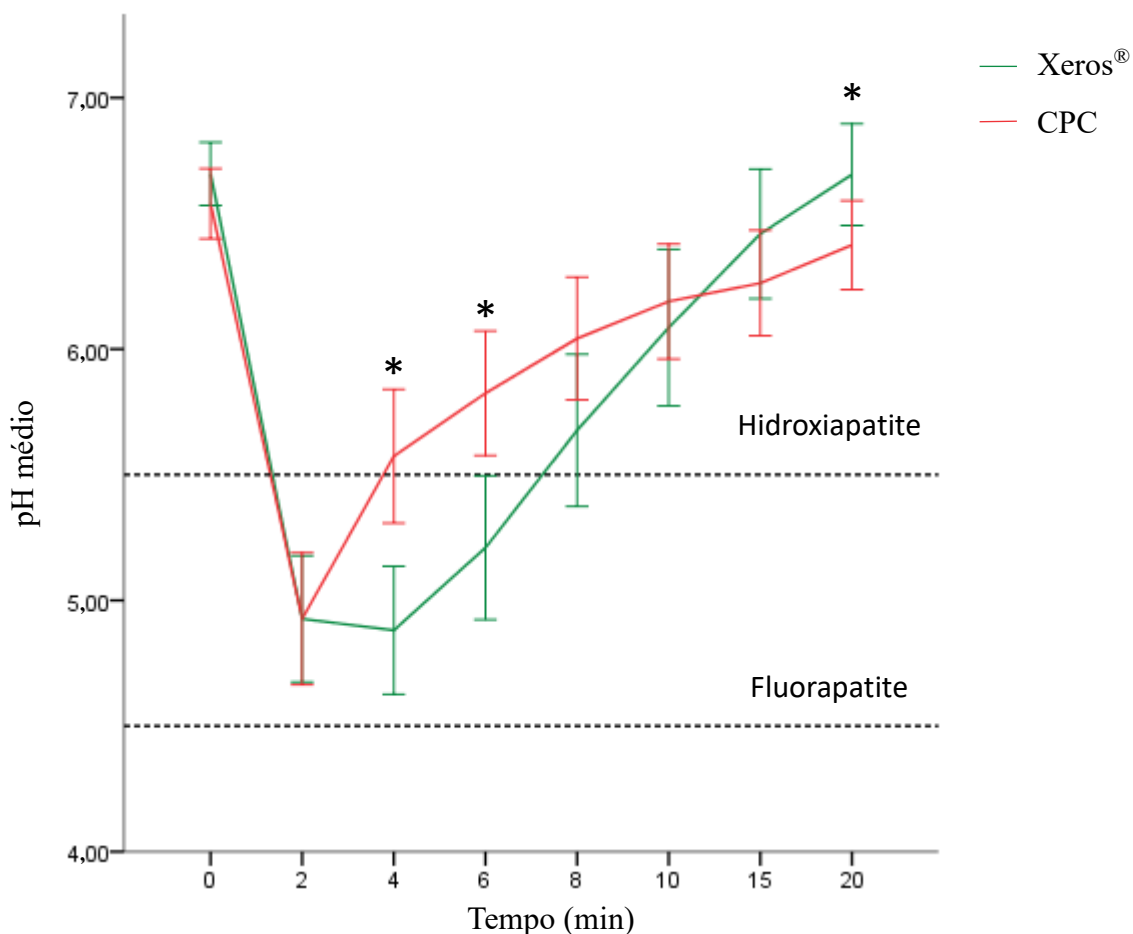


Gráfico 15 - Média e intervalo de confiança da alteração de pH salivar ao longo do tempo. Em ambos os estimulantes existiu uma descida de pH salivar abaixo do valor de dissolução de hidroxiapatite, mas não da fluorapatite. Existiram diferenças significativas nos minutos 4', 6' e 20'.

3.2.5.2. Tempo de exposição a pH inferior a 4,5

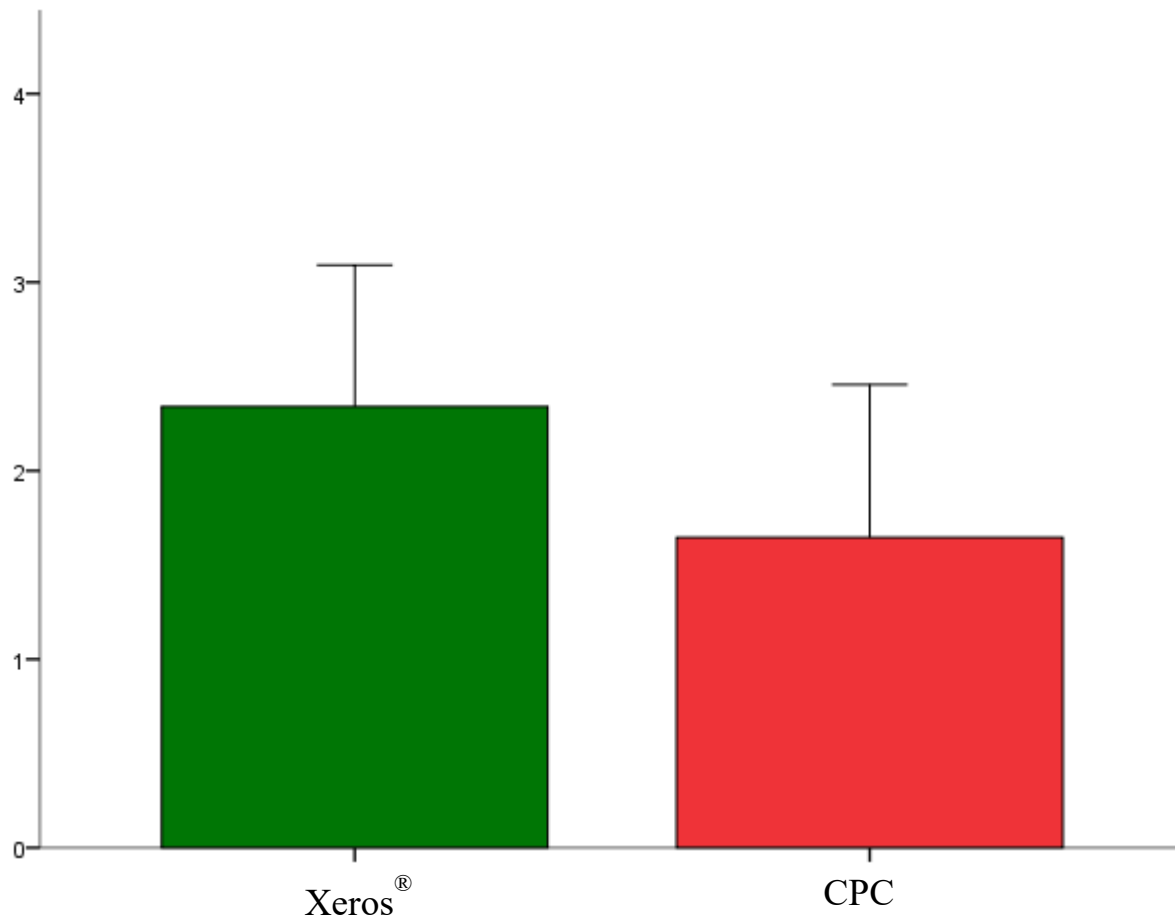


Gráfico 16 – Tempo de exposição médio a pH salivar inferior a 4,5 com intervalo de confiança 95%. Apesar de o tempo ser superior no Grupo Xeros® não existiram diferenças significativas.

3.2.5.3. Tempo de exposição a pH inferior a 4,5 de acordo com a capacidade tampão e grupo

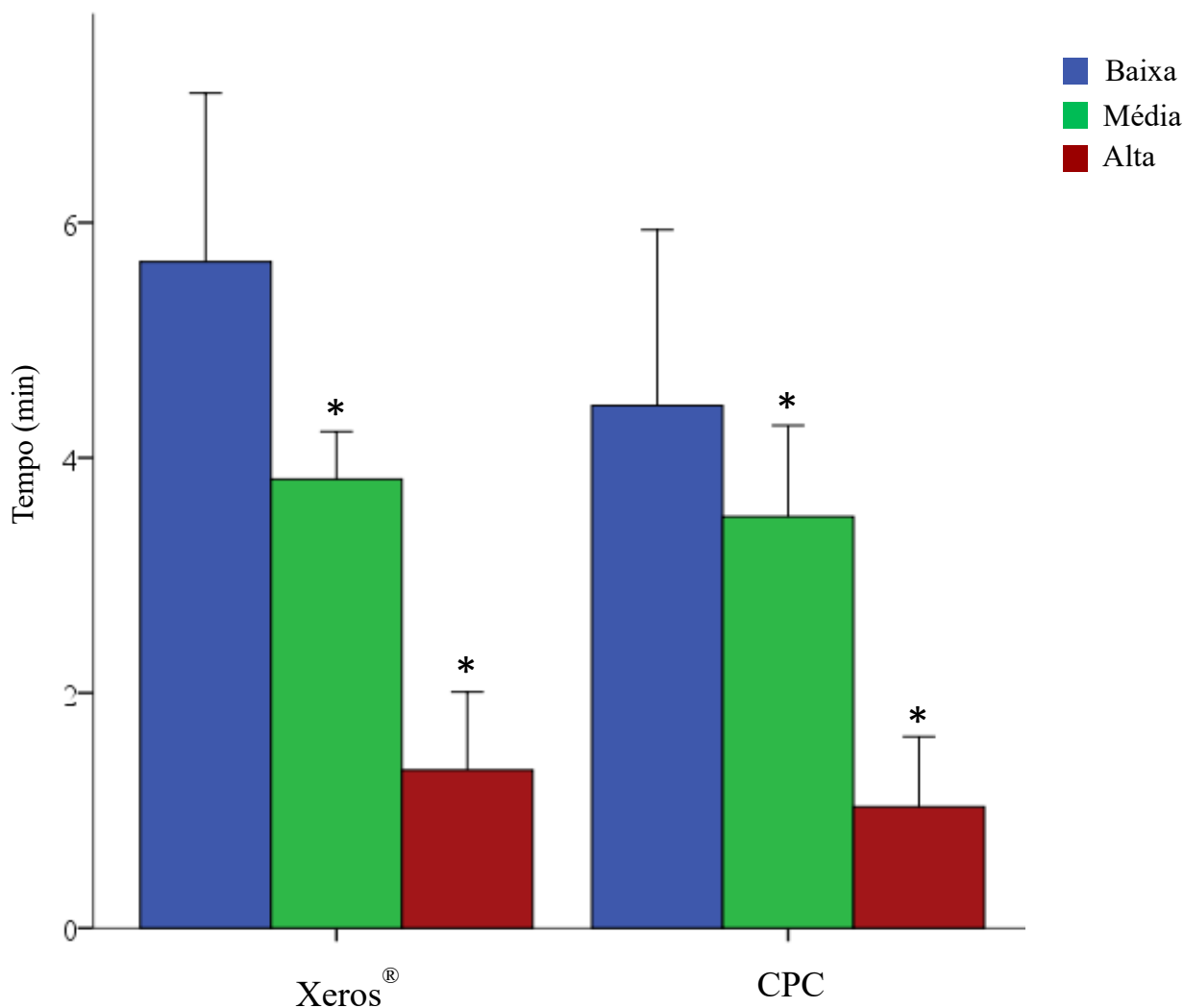


Gráfico 17 – Tempo de exposição médio a pH inferior a 4,5 com intervalo de confiança 95%. Houve uma progressiva diminuição do tempo associada à capacidade tampão mais elevada. Existiram diferenças significativas entre cada categoria dentro de cada grupo. Não existiram diferenças significativas entre os dois grupos.

3.2.5.4. Correlação entre tempo e capacidade tampão

	Capacidade tampão
Tempo pH \leq 4,5	-0,6

Tabela 37 – Correlação de *Spearman* entre o tempo em que o pH salivar estava abaixo de 4,5 com o tipo de capacidade tampão. Existe uma correlação negativa, moderada e significativa indicando que quanto maior a capacidade tampão menor o tempo em que o pH se encontra abaixo de 4,5.

3.2.5.5. pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto

	Presente	Ausente	Total
Grupo CPC	27	41	68
Grupo Xeros®	25	42	67
Total	52	83	135

Tabela 38 – Frequência de distribuição do número de voluntários em cada grupo com pelo menos um episódio em que o pH salivar é inferior a 4,5 por mais de um minuto. Existiu uma redução de risco absoluto de 3% e um número necessário tratar de 33 no grupo de tratamento Xeros comparativamente com o CPC.

3.2.5.6. Fluxo salivar estimulado mecanicamente e quimicamente pelo grupo Xeros[®] e CPC

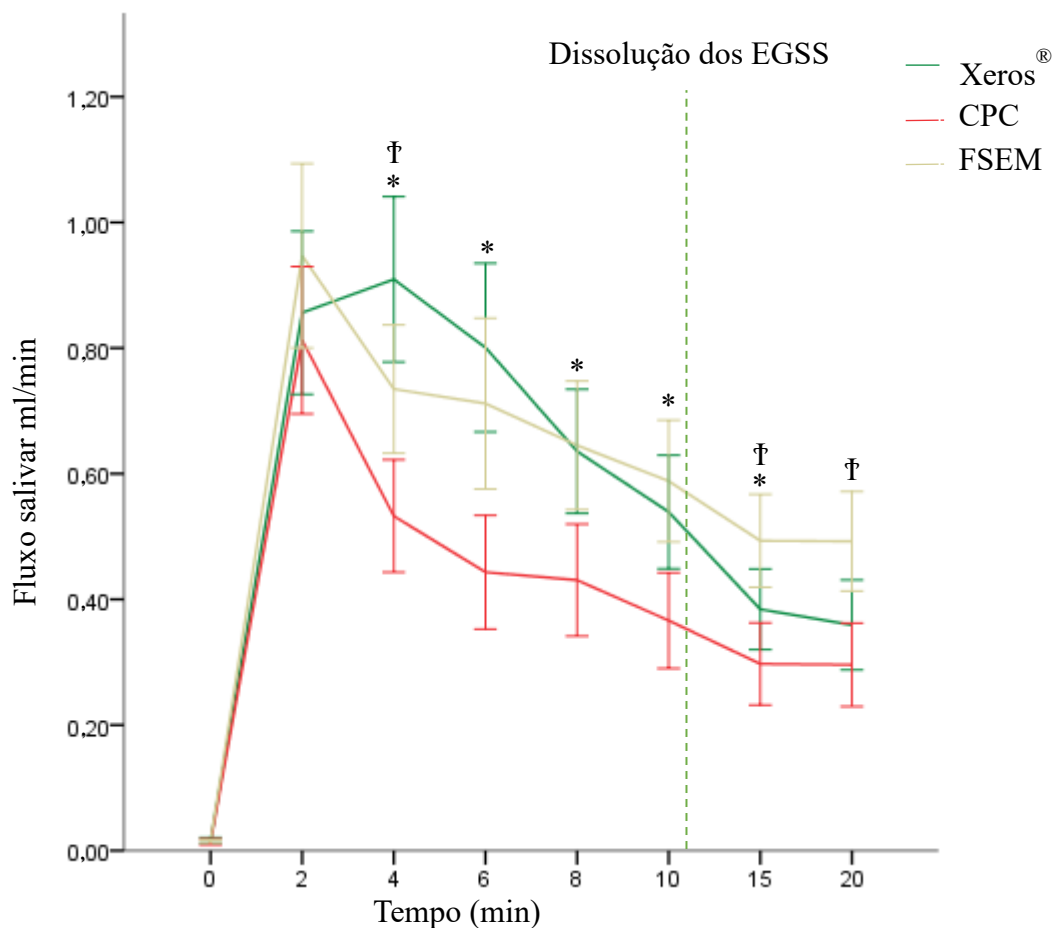


Gráfico 18 - Média e intervalo de confiança de 95% da variação do fluxo salivar ao longo de 20 minutos. Em todos os grupos existiu um aumento significativo do fluxo salivar estimulado existindo diferenças significativas (*) entre o grupo Xeros[®] e o grupo CPC aos 4', 6', 8', 10' e 15 minutos. Existiram também diferenças significativas entre o grupo Xeros[®] e CPC e o FSEM (†) aos 4', 15' e 20' minutos.

3.2.5.7. Secreção salivar nos dois grupos

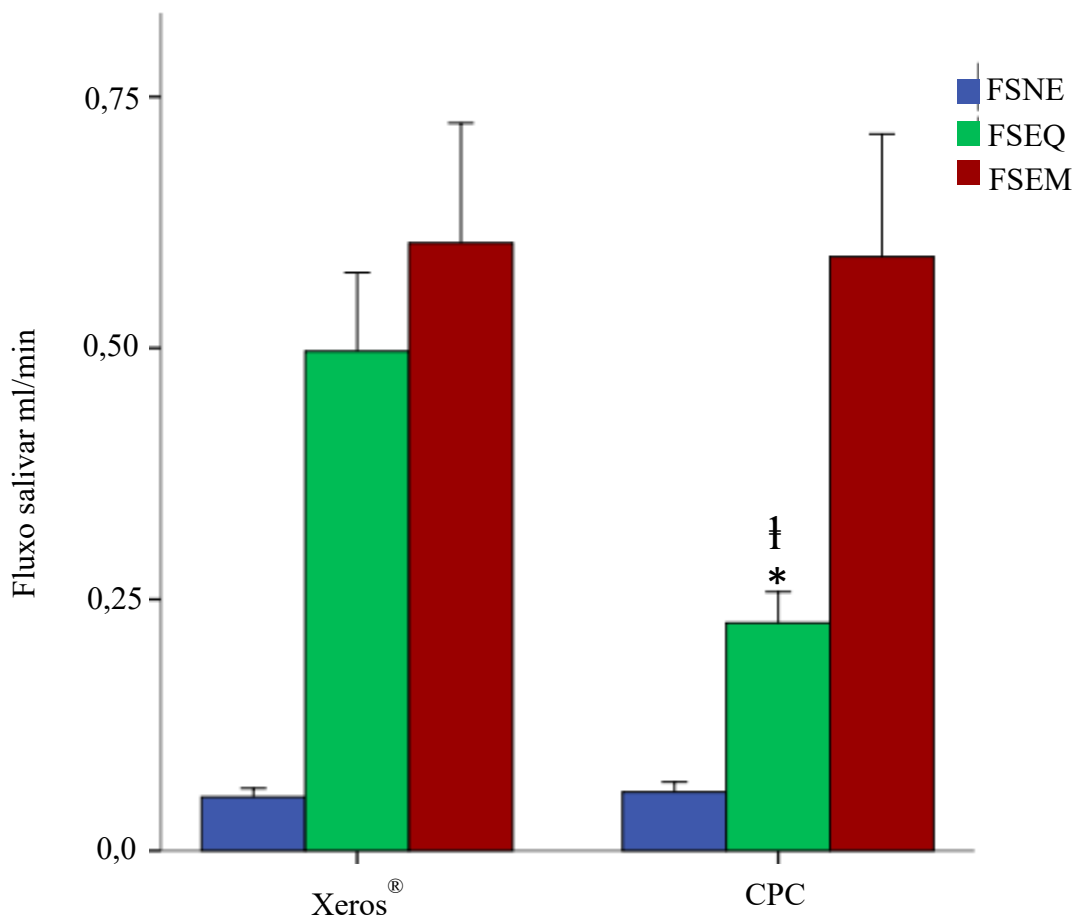


Gráfico 19 – Média +- intervalo de confiança de 95% dos diferentes fluxos salivares nos dois grupos. Existiram diferenças estatisticamente significativas entre o fluxo salivar estimulado quimicamente entre os dois grupos (*). Existiram também diferenças significativas entre o fluxo salivar estimulado mecanicamente e quimicamente no grupo CPC (†).

3.2.5.7. Débito salivar

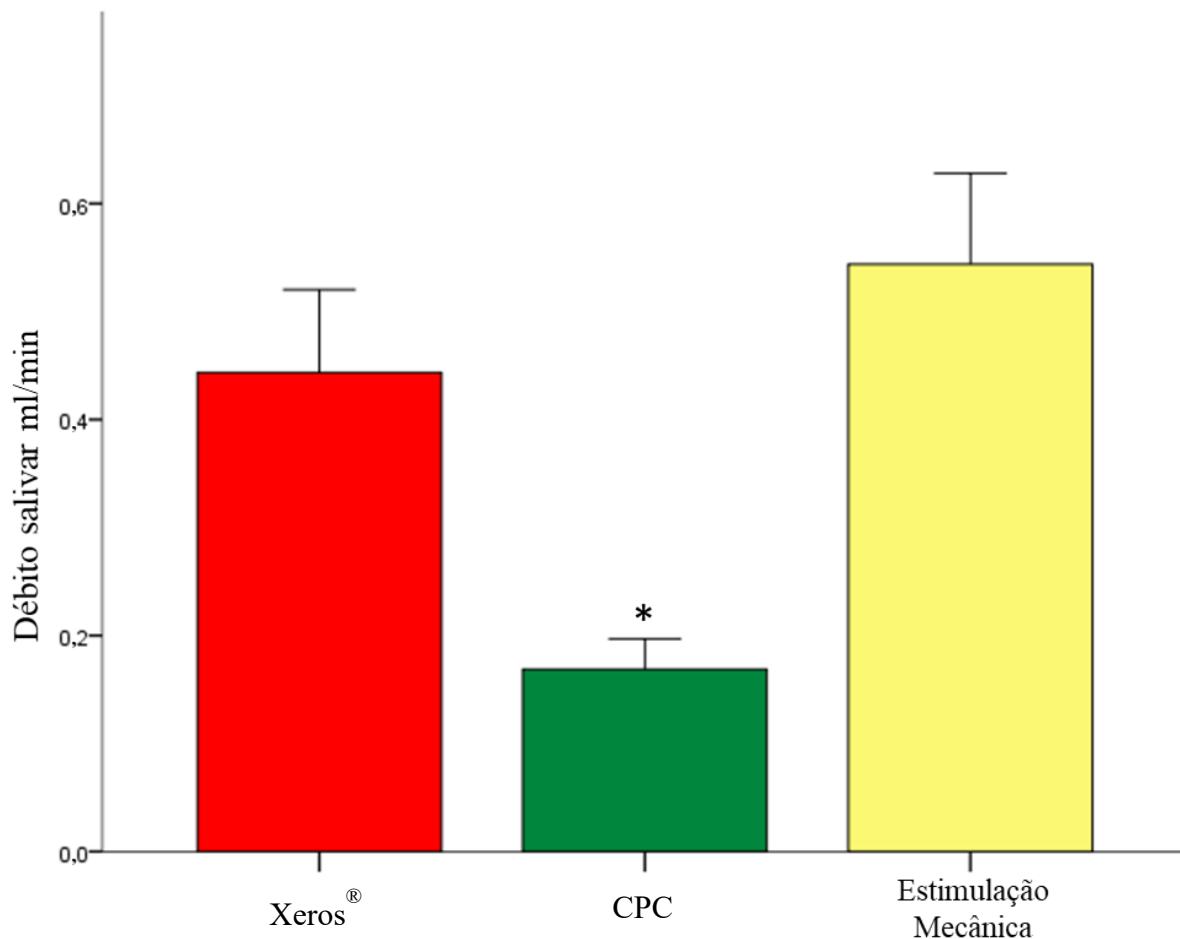


Gráfico 20 – Média (95% IC) do débito salivar dos estimulantes gustativos e estimulação mecânica. O grupo CPC apresentou um débito significativamente inferior em comparação com os restantes grupos.

3.3. Discussão

Os resultados deste estudo mostram que os questionários XI-5-PT e OHIP-14-PT são ferramentas válidas e fiáveis na medição da xerostomia e qualidade de vida e que estas dimensões se encontram diminuídas numa população com Síndrome de Sjögren Primária. Além disso os estimulantes gustativos de secreção salivar são eficazes, não só na estimulação do fluxo salivar, mas também na melhoria da sensação subjetiva de xerostomia e qualidade de vida oral nesta população.

Para obter estes resultados realizámos um ensaio clínico aleatorizado com dois braços em *cross-over*, cuja população recrutada apresenta características demográficas que se enquadram no esperado numa população com Síndrome de Sjögren(Patel et al., 2014).

A dominância do sexo feminino e a manifestação tardia desta patologia podem ser explicadas pelo papel regulador das hormonas sexuais. Os estrogénios parecem proteger as células acinares glandulares secretoras contra a apoptose, enquanto a falta dos mesmos durante a menopausa conduz a um aumento da atividade apoptótica nestas células. Por outro lado, a hormona masculina (testosterona) é convertida nas glândulas exócrinas em di-hidrotestosterona, que é anti-apoptótica e protege contra a apoptose de células acinares(Moerman et al., 2013).

Verificámos que não existem diferenças significativas entre a população que utilizou o comprimido Xeros[®] ou CPC o que é o esperado pois foi realizado o *cross-over* entre os grupos.

Antes de podermos utilizar os questionários OHIP-14-PT e XI-5-PT foi necessário proceder à sua tradução ou adaptação cultural e validação. A necessidade deste passo é justificada pelo facto de as escalas utilizadas para avaliar o estado de saúde de um individuo serem variáveis consoante o contexto e a cultura onde são aplicadas(John et al., 2006).

Este processo seguiu os critérios delineados por Beaton, visando a correta tradução/adaptação cultural dos questionários, por forma a que fossem obtidos instrumentos de medida destas variáveis com características adequadas à população de estudo(Beaton et al., 2007).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Assim além da tradução, o processo de validação procurou determinar a consistência interna do questionário, a fiabilidade teste-reteste e a correlação dos questionários com uma variável externa que meça a mesma dimensão. Uma mais-valia deste estudo foi a dupla administração do questionário com 15 dias de intervalo, que permitiu a avaliação da fiabilidade teste-reteste. Sublinha-se que para o questionário XI-5-PT esta ainda não tinha sido demonstrada.

O questionário XI-5-PT mostrou ser uma ferramenta válida e fiável de medição da xerostomia, da mesma forma que a sua versão original de língua inglesa.

O valor de Cronbach alfa de 0,82 (média do primeiro e segundo preenchimento) obtido neste estudo sugere que as cinco perguntas do questionário XI-5-PT medem a mesma dimensão, implicando uma boa consistência interna. Foram encontrados resultados semelhantes em outros estudos (da Mata et al., 2012; Gkavela et al., 2015; He et al., 2013; Lee et al., 2016; Serrano et al., 2015; Thomson et al., 2011).

Foi também calculado o impacto da remoção seletiva de perguntas do questionário na sua consistência interna. Assim, verificou-se que o valor de Cronbach alfa diminuiria, refletindo a contribuição positiva de cada pergunta do questionário. Todos os itens se correlacionaram entre si de forma positiva, com uma correlação média inter-item de 0,5, o que é considerado excelente (Clark et al., 1995), tendo em conta que valores entre 0,4 e 0,5 são necessários quando a dimensão avaliada é específica – caso da xerostomia. Estudos prévios reportaram valores semelhantes (da Mata et al., 2012; Lee et al., 2016; Serrano et al., 2015) e inferiores (Gkavela et al., 2015).

Os valores de ICC variaram de 80% a 90% com 15 dias de intervalo, indicando uma excelente fiabilidade teste-reteste. Estes resultados foram similares ou mesmo mais elevados quando comparados com outro estudo (Lee et al., 2016).

Foram também encontradas correlações fortes (0,6 a 0,8) entre as questões individuais e a pontuação total do questionário (correlação item-total), sendo que todas se situaram acima do limite recomendado para justificar a inclusão uma

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

pergunta no questionário (0,3). Estes resultados foram consistentes com outros estudos(da Mata et al., 2012; Lee et al., 2016; Serrano et al., 2015).

Finalmente, e para comprovar a validade externa do questionário foi obtida uma correlação de Spearman rho forte e positiva entre a pergunta global e a pontuação total do questionário. Desta forma, num histograma em que as respostas à pergunta “Com que frequência sente a boca seca” são relacionadas com a pontuação total do questionário XI-5-PT, verificamos que quanto maior a frequência da queixa (de “Nunca” a “Sempre”), mais elevada a pontuação total do questionário, cumprindo o critério de validação independente como proposto previamente (da Mata et al., 2012).

Este estudo realizou também a validação cultural da versão em Português do Brasil para Português Europeu do OHIP-14-PT utilizando uma população com Síndrome de Sjögren Primária.

Tendo já sido realizada a sua tradução para português apenas adaptamos culturalmente este questionário.

Os resultados deste estudo sugerem então que a versão Portuguesa (PT) do OHIP-14 (OHIP-14-PT) é um instrumento válido e fiável de medição da qualidade de vida oral, da mesma forma como o são a sua versão Inglesa ou Brasileira (BR). O valor de Cronbach alfa, que determina se as questões dentro da mesma escala são semelhantes e que medem a mesma dimensão, foi de 0,89 para as 14 questões em ambas as aplicações. Em estudos relacionados com as Ciências da Saúde, um valor 0,80 é aconselhável para determinar a consistência interna do questionário e assim este valor de 0,89 indica-nos uma excelente consistência interna e que todas as perguntas estão a medir a mesma dimensão(Bland et al., 1997; Streiner, 2003; Tavakol et al., 2011), sendo consistente com estudos similares(Corridore et al., 2013; Ekanayake et al., 2003; Kushnir et al., 2004; Montero et al., 2012; Navabi et al., 2010; Papagiannopoulou et al., 2012; Rener-Sitar et al., 2008; Skoskiewicz-Malinowska et al., 2015; Slade, 1997; Slusanschi et al., 2013). Verificou-se ainda que quando removida uma das questões o valor de Cronbach alfa não aumentou, permanecendo igual ou inferior, demonstrando que todas as perguntas contribuem positivamente para a consistência interna do questionário.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Todas as correlações inter-itens foram positivas acima do limite recomendado (0,2) para incluir uma questão numa escala(Clark et al., 1995; Ferketich, 1991), com um valor médio de 0,4, o que demonstra que não existiu inflação do valor Cronbach alfa(Clark et al., 1995). Este resultado foi consistente com outros estudos onde as correlações inter-item apresentaram um intervalo alargado de 0,01 a 0,83(Montero et al., 2012; Papagiannopoulou et al., 2012; Slusanschi et al., 2013).

Novamente os valores de ICC obtidos comparando as respostas ao questionário com 15 dias de intervalo foram superiores a 0,8, o que é considerado excelente, sublinhando a importância deste estudo.

Todas as questões se correlacionaram com a pontuação total (variando de 0,4 a 0,8) e foram mantidas no questionário, contribuindo para a sua consistência interna. O espaço temporal é apropriado, embora já tinha sido determinado que o tempo não parece afetar a consistência interna deste questionário(Ekanayake et al., 2003; John et al., 2002).

Foram ainda elaborados gráficos de dispersão que relacionam a pontuação total do questionário OHIP-14-PT com o FSNE, FSEM e FSD. Nestes gráficos é possível verificar uma relação inversa entre a pontuação total obtida e o fluxo salivar. Isto demonstra o impacto que uma diminuição do fluxo salivar tem na percepção na qualidade de vida oral.

Para poder correlacionar os parâmetros medidos nestes questionários (XI e OHIP-14) com sinais objetivos de boca seca, o questionário ODMQ foi realizado sempre pelo mesmo operador e calculada também a sua fiabilidade teste-reteste. Aqui foram registados valores superiores a 0,8, o que é considerado excelente, com exceção do item que envolve a determinação de dor e edema nas glândulas salivares, em que se obteve uma pontuação de 0,79. Esta menor fiabilidade pode ter sido devido à própria natureza do item que envolve questionar o paciente quanto à presença de dor, introduzindo uma componente subjetiva, logo menos fiável.

Após a validação dos questionários comprovando a adequação da sua utilização face aos objetivos deste trabalho bem como a fiabilidade do operador no questionário ODMQ, procurou-se determinar se a utilização de estimulantes gustativos da secreção salivar possuía impacto nas pontuações destes questionários.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Estes foram preenchidos no dia em que os sistemas foram entregues aos participantes e ao fim de 15 dias de utilização dos mesmos.

Os sistemas utilizados foram o sistema Xeros® e o colutório de prática corrente. O sistema Xeros® além de incluir o comprimido utilizado no capítulo II, possui também um spray, para utilização análoga à do comprimido, um colutório para ser utilizado com a escovagem e um gel de aplicação noturna. Sendo um sistema com múltiplas formulações e que são adequados a diferentes situações, seria expectável uma melhor performance do que o CPC.

Os resultados deste ensaio clínico aleatorizado em *cross-over* sugerem que estimulantes de secreção salivar diminuem a perceção subjetiva da xerostomia e aumentam a qualidade de vida oral. Em relação aos seus desfechos secundários, os resultados sugerem que a utilização do sistema Xeros®, composto por comprimido com ácido málico na sua composição, quando comparado com um colutório com ácido cítrico como princípio ativo, produz uma melhoria, não só na perceção subjetiva de xerostomia e qualidade de vida relacionada com a saúde oral, como no aumento do fluxo salivar. Assim, os resultados deste estudo sugerem que o sistema Xeros® oferece um melhor desempenho clínico que o sistema CPC.

Este estudo foi desenhado como um estudo de efectividade clínica comparativa - *comparative effectiveness research* (CER) em *cross over*.

Isto significa que foi elaborado com o objetivo de comparar intervenções, utilizadas para estabelecer desfechos clínicos centrados no doente - *patient related outcomes* (PRO), visando uma abordagem analítica e pragmática dos resultados. A análise de CER tem como objetivo o de providenciar suporte a pacientes, clínicos e instituições governamentais na tomada de decisões informadas que melhorem a prestação de cuidados de saúde a um nível não só individual como populacional (Medicine, 2009).

Este género de estimulantes gustativos representam uma alternativa interessante a estimulantes farmacológicos como a pilocarpina ou cemivelina, que provocam frequentes e numerosas interações farmacológicas e efeitos secundários. Em Portugal, diversos institutos nacionais e hospitais fornecem aos seus doentes com

xerostomia, um colutório à base de ácido cítrico como estimulante salivar. No entanto, como já analisado no capítulo anterior, a utilização de ácido cítrico como princípio ativo principal apresenta um maior potencial erosivo quando comparado com um estimulante baseado em ácido málico como principal princípio ativo e contendo flúor na sua composição (da Silva Marques et al., 2011).

Um dos principais objetivos desta investigação foi o de medir e comparar os efeitos de dois GSSS em diferentes PROs, ou seja, a perceção subjetiva de xerostomia e qualidade de vida oral dos participantes. Os PROs foram progressivamente incorporados nos estudos de intervenção como desfechos primários ou complementares, porque são importantes expressões qualitativas e quantitativas da perceção subjetiva de saúde do paciente e do impacto real dessas intervenções nas atividades diárias dos participantes.

No entanto, a comunicação e interpretação de PROs deve ser feita com cautela, pois a simples comparação de respostas agregadas pode ser insuficiente para fornecer informações precisas sobre o significado real dos resultados (Tsakos et al., 2012, 2010). De fato, a natureza bidirecional deste tipo de dados pode ser falaciosa, especialmente se testes de diferenças de médias simples e tradicionais forem realizados. Além disso, outra dificuldade em lidar com este tipo de dados, é analisar o que realmente significam para clínicos e pacientes. Qual é a diferença mínima relevante - *minimal important difference* (MID) que o paciente irá perceber como clinicamente significativa, independentemente da significância estatística? Tendo em conta estes aspetos, diversas recomendações para relatar e interpretar PROs em estudos longitudinais foram seguidas na realização deste trabalho (Tsakos et al., 2012).

No que diz respeito ao questionário XI-5-PT verificámos que não existiram diferenças significativas nos valores iniciais do questionário em cada grupo. Verificou-se que este valor inicial era elevado quando comparado com outras populações saudáveis e semelhante a populações com SSP e outras patologias (Gómez-Moreno

et al., 2014; Tashbayev et al., 2017; Thomson et al., 2011; Wang et al., 2016; Yu et al., 2016).

Observou-se uma diminuição do valor em cada item após a utilização dos sistemas, com exceção dos itens “Sinto a boca seca durante as refeições” e “Sinto os lábios secos” no Grupo CPC. Apenas no grupo Xeros[®] existiram diferenças significativas nos itens “Sinto a boca seca durante as refeições”, “Sinto a boca seca” e “Sinto os lábios secos”. No grupo CPC não existiram diferenças significativas em nenhuma das perguntas.

No grupo Xeros[®] existiu uma diminuição significativa da pontuação total ao contrário do que aconteceu no grupo CPC em que a diferença não foi significativa. Na pergunta global, “Com que frequência sente a boca seca?”, ocorreram diferenças significativas em ambos os grupos, sendo a diferença maior no grupo Xeros[®].

Estes resultados, em conjunto com estudos prévios, sugerem que a utilização de estimulantes gustativos leva à diminuição das queixas de boca seca, embora literatura sobre o tema ainda seja escassa (Aliko et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2014, 2013; Said et al., 2013; Yu et al., 2016).

No questionário ODMQ ocorreram apenas diferenças significativas no item que avalia a secura da mucosa bucal no grupo Xeros[®], tendo existido sempre uma melhoria em todas as categorias em ambos os grupos, com exceção do item relacionado com a “Reserva funcional de saliva” no Grupo CPC. Embora a diferença seja pequena, a melhoria dos sinais objetivos da boca seca pode indicar um efeito continuado da utilização do sistema Xeros[®].

Comparando os dois grupos, o grupo Xeros[®] apresentou uma melhoria superior nos itens de Secura das mucosas, Reserva Salivar e Glândulas Salivares, mas inferior no item de Secura dos Lábios, em que diminuiu apenas em 0,08 comparado com o a melhoria de 0,1 no grupo CPC.

Em relação à sua pontuação total, o grupo Xeros[®] apresentou melhoria mais expressiva do que o Grupo CPC, mas não significativa.

Esta melhoria, mesmo que pequena, de sinais objetivos com a utilização de estimulantes gustativos é consistente com outros estudos (Aliko et al., 2012; Olsson et al., 1991).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Em relação ao efeito dos estimulantes no questionário OHIP-14-PT, os valores médios das questões foram similares a outros estudos aplicados em populações idosas ou pacientes com cancro oral (Barrios et al., 2015; León et al., 2014; Motalebnejad et al., 2015; Teixeira et al., 2015) mas mais elevados do que em populações saudáveis (Alzarea, 2016; Beluci et al., 2016).

Estes resultados estão provavelmente relacionados com o facto de os participantes neste estudo sofrerem de disfunção das glândulas salivares, sendo inclusive um FSNE inferior a 0,1 ml/min um critério de inclusão. Apesar disto, não foi detetado nenhum efeito teto, uma vez que nenhum participante respondeu a pontuação máxima do questionário, o que nos indicia uma boa capacidade discriminatória para o questionário OHIP-14-PT (McHorney et al., 1995).

Assim, as perguntas com maior pontuação inicial foram “Sentiu-se preocupado(a)?” e “Sentiu-se nervoso(a)?” mostrando o forte componente psicológico desta patologia na população recrutada. Não existiram diferenças significativas entre os valores iniciais entre os dois grupos.

Após a utilização dos dois sistemas, encontramos sempre uma melhoria em todas as perguntas em ambos os grupos, existindo diferenças significativas em ambos os grupos nas perguntas “Sentiu-se preocupado(a)?”, “Encontrou dificuldade para relaxar?” e “Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?”, mostrando o efeito psicológico que o alívio dos sintomas de boca seca pode ter em indivíduos com hipossalialia. No grupo Xeros[®] foram obtidas diferenças significativas nas perguntas “Sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?”, “Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento”, “Sentiu-se nervoso(a)?” e “A sua alimentação ficou prejudicada?”. A saliva tem uma função lubrificante fundamental na mastigação e pacientes hipossialícos sentem necessidade de alterar a sua dieta em função dessa limitação (não podem comer alimentos secos por exemplo) o que está refletido nesta melhoria. Neste sentido, o sistema Xeros[®] poderá representar uma melhor alternativa terapêutica para colmatar estas dificuldades.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Dos domínios analisados, os que apresentam um impacto médio mais elevado dizem respeito ao Desconforto Psicológico e Dor Física. Este impacto pode estar relacionado com algumas atividades como comer, falar, engolir e com a utilização de próteses dentárias.

Os pacientes utilizadores de próteses dentárias poderão ter dificuldades em reter a prótese, uma vez que não existe a adesão da saliva, levando ao aparecimento de úlceras por traumatismo. Todas estas alterações podem provocar dificuldade no discurso e na alimentação que podem causar dor e alterações psicológicas, levando alguns pacientes a evitar compromissos sociais e constituindo uma limitação severa na sua qualidade de vida(Gupta et al., 2006; Loesche et al., 1995).

Não existiram diferenças significativas entre os valores iniciais dos domínios estudados. Estes valores iniciais mostraram-se elevados quando comparados com populações saudáveis, com pontuações totais de 5,7 a 8,5, bem abaixo do valor médio de 21,6 registado neste estudo(Azuma et al., 2018; Câmara-Souza et al., 2018; Fernandes et al., 2006; Robinson et al., 2003; van Gils et al., 2017; Wong et al., 2002).

Quando comparado com outras populações com SSP, estes valores iniciais são semelhantes ou superiores(Azuma et al., 2018; Enger et al., 2011; Rusthen et al., 2017; Stewart et al., 2008). Apenas num estudo encontramos valores superiores correspondentes a uma população diabética(Molania et al., 2017).

Esta diferença pode ser explicada pelo critério de inclusão utilizado do nosso estudo, em que foram incluídos voluntários com FSNE inferior a 0,1 ml/min.

Em ambos os grupos existiram sempre melhorias após a utilização dos sistemas, sendo que no grupo CPC apenas existiram diferenças significativas na pontuação total. No grupo Xeros[®], por outro lado, existiram diferenças significativas nos domínios de Dor Física, Desconforto Psicológico, Invalidez Psicológica, Incapacidade e pontuação total. De salientar que a Dor física corresponde às perguntas “Sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?” e “Sentiu-se desconfortável a comer algum alimento?”. Este domínio mostra a importância da saliva na lubrificação, não só das mucosas, mas também durante a mastigação.

Como já referido, a saliva desempenha um papel fundamental na proteção das mucosas e quando a sua produção está diminuída a utilização de prótese parcial removível ou mesmo, nos casos mais severos, o simples movimento da língua em direção às peças dentárias pode provocar feridas ulcerativas. Da mesma forma, a diminuição do fluxo salivar impede o correto desenvolvimento do bolo alimentar, o que provoca dificuldades na deglutição e também feridas ulcerativas. Um estudo com uma população diabética também demonstrou que este domínio apresentava a pontuação mais elevada (Molania et al., 2017), embora seja expectável que diferentes patologias apresentem diferentes domínios afetados (Abanto et al., 2013; Perea et al., 2013)

Os domínios de Desconforto Psicológico e Invalidez Psicológica dizem respeito às perguntas “Sentiu-se preocupado(a)?”, “Sentiu-se nervoso(a)?”, “Encontrou dificuldade para relaxar?” e “Sentiu-se envergonhado”, que claramente apontam para o impacto psicológico que a hipossalialia provoca nesta população. A condição hipossiálica é constante não tendo muita variação ao longo do dia. Além disso a falta de saliva pode manifestar-se mais em situações sociais em que o aspeto seco dos lábios, que muitas vezes podem estar fissurados ou com feridas pode provocar algum constrangimento no paciente. Além disso durante as refeições podem existir momentos em que o paciente sente dificuldade em comer, e sendo esta uma função tão básica da vida do ser humano, não pode deixar de causar alguma frustração. A fala também é afetada pelo aumento de secura das mucosas das cordas vocais.

Todas estas situações têm um efeito aditivo e prejudicial na vida social destes pacientes (Ngo et al., 2016a; Schoofs, 2001).

Finalmente, a Incapacidade engloba as questões “Sentiu que a sua vida, em geral, ficou pior?” e “Ficou totalmente incapacitado para realizar as suas atividades?”.

A melhoria destas questões reflete a morbilidade da hipossalialia e a multiplicidade de campos que a sua disfunção afeta. No seu conjunto as alterações da fala, mudanças na alimentação, as diminuições dos fatores protetores da cavidade provocam um efeito limitativo no paciente, que desaparece quando a função salivar está restabelecida.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Destes domínios, o que apresentou uma melhoria mais expressiva foi o Desconforto Psicológico seguida da Dor Física, Invalidez Psicológica e finalmente Incapacidade.

De repetir que no sistema CPC, apesar de apresentar sempre uma melhoria em todos os domínios, esta variação não foi estatisticamente significativa.

Em relação à pontuação total, o OHIP-14-PT teve uma pontuação elevada antes da utilização, dentro do esperado numa população com SSP, e uma melhoria significativa em ambos os grupos. Em relação à sua diminuição, esta foi significativamente maior no sistema Xeros[®] devido provavelmente aos diferentes constituintes do sistema Xeros[®] que abrange uma maior série de situações do que o colutório de prática corrente. Mais uma vez nota-se aqui o impacto do restabelecimento de um fluxo salivar adequado na qualidade de vida dos pacientes com esta patologia.

A medição do efeito de estimulantes gustativos de secreção salivar com o questionário OHIP-14-PT não está muito documentada na literatura. A utilização deste questionário é mais frequentemente utilizado na avaliação do efeitos de implantes dentários(Alzarea, 2016; Bilhan et al., 2011; Geckili et al., 2011; Offord et al., 2017). Num estudo que avaliou o efeito de cirurgia ortognática no OHIP-14-PT, obteve-se uma melhoria de -17,3 valores, bastante superior ao obtido neste estudo, mas deve ser tido em conta que foi calculado ao fim de dois anos. Também a natureza definitiva do tratamento, quando comparado com o tratamento continuado que a hipossialia exige, justifica a menor variação(Feu et al., 2017). Outro estudo em que foram comparados dois tipos de próteses removíveis, a diferença média encontrada foi de 9 pontos, novamente superior à encontrada neste estudo, sendo que inclusivamente foi considerado que apenas a partir de 5 pontos a mudança foi considerada clinicamente significativa(Fueki et al., 2017).

No sentido de cumprir as recomendações para relatar e interpretar PROs em estudos longitudinais, foram também calculados o *effect size* (ES), *standardized response mean* (SRM) e *standard error of measurement* (SEM). Estes parâmetros foram calculados uma vez que a interpretação de resultados provenientes de

questionários pode ser complexa (Fan et al., 2010; Ialongo, 2016; Tsakos et al., 2012). Embora existam diferenças significativas entre as médias calculadas antes e após a utilização de um sistema, de que maneira é que essa diferença se traduz em melhorias clinicamente significativas? Por exemplo, um indivíduo que responda sempre “Quase Nunca” em todas as perguntas e outro que responda “Frequentemente” para 3 perguntas, “Ocasionalmente” numa pergunta e “Nunca” para os restantes perguntas, têm a mesma pontuação total, e, portanto, são tratados analiticamente da mesma maneira, embora seja claro que o padrão das suas respostas é bastante diferente.

Uma dimensão utilizada ao analisar dados longitudinais relacionados com a QV é, como já referido, a *Minimal Important Difference* (MID) que foi definida como a menor diferença da pontuação da dimensão em estudo em que os pacientes começam a notar uma melhoria na sua condição e que, na ausência de efeitos secundários nefastos e custo excessivo, justifica uma alteração no protocolo de tratamento do paciente (Barrios et al., 2015; Revicki et al., 2008; Tsakos et al., 2012, 2010; Wyrwich et al., 1999).

Assim torna-se importante definir qual o MID a considerar. Os trabalhos de Thomson e Locker estabeleceram este valor de MID em 4 e 5 para o inquérito XI-5-PT e OHIP-14-PT respetivamente (Locker & Allen, 2002; Thomson et al., 2011). No entanto, outros autores sugerem que o MID corresponderia ao SEM e isso foi verificado em pacientes com cancro e periodontite (Wyrwich, 2004). Os valores obtidos neste estudo estão abaixo dos valores padrão de Thomson e Locker, mas não quando consideramos o SEM como o valor de referência.

O valor de SEM, valor que define o erro médio nas unidades da escala, foi calculado para as pontuações totais de cada questionário e os domínios do inquérito OHIP-14-PT. Assim cada variação da pontuação do inquérito menor que SEM não pode ser dissociada deste erro, enquanto que valores superiores indicam uma mudança real (Copay et al., 2007; Wyrwich et al., 1999). No Grupo Xeros®, as variações das medições antes e após a intervenção foram maiores ou similares na pontuação total de ambos os questionários e nos domínios de Dor Física e

Desconforto Psicológico, enquanto que no Grupo CPC a variação é sempre inferior ao SEM.

O valor de MID em pacientes com SS não está ainda determinado pois é diferente em diferentes populações. Os participantes deste estudo sofriam de xerostomia extrema e pode ser argumentado que pequenas mudanças podem ter efeito desproporcionais ao esperado, o que diminuiria o MID. Se considerarmos os MIDs propostos por Thomson e Locker, respetivamente, para o XI-5-PT e o OHIP-14-PT, os resultados deste estudo estão abaixo dos valores em ambos os produtos. No entanto, se considerarmos as regras de Wyrch, o Grupo Xeros[®] produziu mudanças semelhantes e maiores do que o MID para a pontuação total do SXI-5-PT e para o domínio da Dor Física, Desconforto Psicológico e pontuação total do OHIP-14-PT, respetivamente. No entanto, e independentemente do tipo de cálculo no grupo CPC, os resultados permanecem bem abaixo do MID.

Daqui podemos retirar que o efeito do sistema Xeros[®] é mais consistente e fiável uma vez que os resultados do Grupo CPC não podem ser dissociados dos erros de medição.

O valor de MID é útil, mas deve ser considerado cautelosamente pois são diferentes em diferentes populações e devem ser complementados com outros parâmetros (ES e SRM)(Tsakos et al., 2012).

O *effect size* e SRM obtidos mostram-nos que o sistema Xeros[®] teve um efeito moderado na pontuação total de ambos os questionários e nos domínios de Dor Física e Desconforto Psicológico, sendo que nos restantes parâmetros a correlação foi pequena. No grupo CPC as dimensões do efeito foram sempre pequenas. Uma vez que os valores de SMR e ES foram similares pode utilizar-se a escala de Cohen para considerar um efeito pequeno, moderado e elevado (Middel et al., 2002; Tsakos et al., 2012).

O maior valor de ES foi obtido no grupo Xeros[®] para a dimensão de Desconforto Psicológico do OHIP-14-PT. Este aspeto reveste-se de particular interesse dado o facto de existirem dados recentes que sugerem que pacientes com

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

xerostomia apresentam um aumento na prevalência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono(Lopez -Jornet et al., 2016). No grupo Xeros[®], a diferença foi quase o dobro do MID, sugerindo que o GSSS do grupo Xeros[®] proporciona uma melhora considerável nessa dimensão.

Nesta perspetiva, esta investigação também fornece informações importantes para o estabelecimento de um MID em pacientes com SS.

Em outros estudos com diferentes intervenções e diferentes populações foram encontrados correlações superiores à encontrada neste estudo(Abanto et al., 2013; Özhayat, 2013). A correlação positiva entre o aumento do ES com a maior variação das médias é um bom indicador para a utilização conjunta destes para a interpretação destes resultados.

Finalmente foi registado o número de pacientes que melhoraram a sua pontuação, que permaneceram iguais e que pioraram.

Entre grupos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (teste z para proporções) e ambos os grupos produziram maiores proporções de melhorias do que aqueles que pioraram sendo que o grupo Xeros[®] apresenta sempre uma maior proporção de melhoria que o Grupo CPC.

Dentro de cada grupo, no Grupo Xeros[®] em todas as categorias exceto na categoria “invalidez social”, existiu uma diferença significativa entre os pacientes que melhoraram quando comparados com os que pioraram, enquanto que no grupo CPC apenas houve uma diferença estatisticamente significativa nos domínios de Dor Física, Desconforto Psicológico, Invalidez Física e pontuação total no questionário no OHIP-14-PT.

No grupo Xeros[®] verificamos uma menor percentagem de melhoria na pontuação total do questionário XI-5-PT do que no OHIP-14-PT. Aqui julgamos que a menor resposta ao EGSS no questionário XI-5-PT deve-se às características dos fluxos salivares da nossa população, que são extremamente reduzidos. Numa amostra maior, com maior capacidade de resposta salivar, acreditamos que as

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

resposta aos questionários normalize, mas isso terá que ser comprovado com estudos futuros.

Existem vários outros fatores além da utilização de estimulantes gustativos de secreção salivar com impacto potencial na xerostomia ou na qualidade de vida oral, nomeadamente a idade, índice CPO, entre outros.

Considerando especificamente a idade, verificou-se que esta não tem efeito significativo nos fluxos salivares, ao contrário do que acontece com o índice CPO. A relação da idade com o fluxo salivar é controversa, existindo estudos que encontram uma relação e outros em que a mesma não existe (Affoo et al., 2015; Ahmad et al., 2017; Nagler et al., 2005; Pandey et al., 2015; van der Putten et al., 2011). O que a literatura parece sugerir é que as populações mais idosas tomam mais medicação xerostômica, e que será esta a responsável pelos menores fluxos salivares e não necessariamente a idade (Flink et al., 2008; W.M. Thomson et al., 2000; W M Thomson et al., 1999).

Também a periodontite bem como a utilização de prótese dentária se correlacionou de maneira positiva e significativa com a idade, embora a força desta correlação seja insignificante. Esta relação é suportada pela literatura (Eke et al., 2016; Lahti et al., 2008; Rissin et al., 1979; Thorbert-Mros et al., 2017).

Em relação à idade e o questionário XI-5-PT a correlação encontrada foi positiva e de força insignificante.

Em relação à correlação entre estes parâmetros e o questionário XI-5-PT e a pergunta global, verificou-se que existiram correlações negativas e significativas embora de força insignificante (inferior a 0,3) apenas entre a pergunta “Sinto a boca seca durante as refeições” e o FSNE. O FSEM por sua vez correlacionou-se de modo significativo e moderado com a pontuação total e perguntas relacionadas com a mastigação nomeadamente “Tenho dificuldade em comer alimentos secos” e “Tenho dificuldade em engolir certos alimentos” bem como “Sinto a boca seca durante as refeições”. Esta maior correlação está em linha com o aumento de FSEM aquando da mastigação. O FSD, calculado pela diferença do FSEM menos o FSNE, também correlaciona de maneira semelhante aos FSEM.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

O questionário XI-5-PT correlacionou-se bem com os fluxos salivares, ou seja, sinais subjetivos de boca seca correlacionaram-se bem com os sinais objetivos como fluxos salivares (Osailan et al., 2012; Tashbayev et al., 2017; Thomson et al., 1999; van der Putten et al., 2011).

Em relação ao questionário ODMQ verificou-se que este se correlacionou de forma negativa com os fluxos salivares e positiva com a idade. A idade apenas se correlacionou moderadamente com a Reserva funcional de saliva, enquanto que a maior correlação com os fluxos salivares diz respeito ao FSNE também com a Reserva funcional de saliva.

Estes dados mostram o papel do FSNE na manutenção da lubrificação basal da cavidade oral. O FSEM por sua vez, possuiu uma baixa correlação com todos os itens. Seria de esperar que fosse mais elevada, pois é da reserva funcional que provém a saliva estimulada, mas o facto de estarmos a lidar com uma população severamente hipossialica poderá ter alguma influência neste fato, diminuindo a sua disponibilidade. De notar a correlação baixa e positiva entre a idade e a pontuação relativa à reserva funcional da saliva. Sendo uma correlação controversa, como já referido, é interessante notar que existe alguma relação que ainda necessita de ser esclarecida.

A relação entre fluxos salivares e sinais objetivos de boca seca encontra-se bem documentada na literatura. Em linha com os resultados deste trabalho, um estudo encontrou uma relação negativa entre o FSNE e FSEM e a presença de lábios secos (Farsi, 2007). Também a hidratação das mucosas é afetada pela diminuição do fluxo salivar, pois simplesmente não há saliva suficiente para cobrir todas as superfícies (DiSabato-Mordarski et al., 1996; Wolff et al., 1998).

A qualidade de vida oral, medida pelo questionário OHIP-14-PT, correlacionou-se de modo negativo com os fluxos salivares. Aqui o FSNE teve uma correlação significativa apenas com a pergunta “Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?” “mais uma vez reforçando a ligação entre as funções salivares e o bem-estar do paciente.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

O FSEM apresentou correlações negativas, estatisticamente significativas mas de força insignificante nas perguntas “Teve problemas em pronunciar alguma palavra?” e baixas nas perguntas “Sentiu-se desconfortável ao comer algum alimento?” e “A sua alimentação ficou prejudicada?”.

Apesar de força insignificante ou baixa é de notar que são sempre negativas e as suas correlações mais altas relacionam-se com o ato de comer ou do bem-estar psicológico do paciente.

Em relação aos seus domínios, estes correlacionaram-se de forma baixa com a Dor Física, Invalidez Física e pontuação total(Papagiannopoulou et al., 2012; Skoskiewicz-Malinowska et al., 2015).

Apesar de força baixa ou insignificante é de notar que são sempre negativas e as suas correlações mais elevadas relacionam-se com o ato de ingestão de alimentos, o que mostra que quando a saliva é necessária, as glândulas salivares simplesmente não respondem. Sendo a alimentação um ato tão fundamental e básico, quando este está alterado, é natural que afete a qualidade de vidas dos pacientes(Ngo et al., 2016b; Schoofs, 2001) .

As correlações encontradas são sempre negativas mas apenas moderadas, o que é similar a outros estudos em que os autores reportaram baixas correlações entre salivação e xerostomia por exemplo(Thomson et al., 2000; Thomson et al., 1999).

As pontuações totais dos inquéritos XI-5-PT e OHIP-14-PT correlacionaram-se de forma positiva e moderada e inclusive têm sido utilizadas em diferentes estudos como ferramentas para avaliar o efeito de diferentes intervenções na cavidade oral na qualidade de vida e xerostomia(Bulthuis et al., 2018; Willumsen et al., 2010) e comprova-se aqui a relação entre xerostomia e qualidade de vida oral(Hahnel et al., 2014).

No caso do índice CPO e ao contrário do que seria expectável as correlações mostraram-se, de força insignificante. No entanto esta falta de correlação foi igualmente encontrada num estudo norueguês, que mostrou não existir relação entre

a severidade da doença cárie e qualidade de vida(Dahl et al., 2011). Embora em outros estudos esta relação foi encontrada(Ahmad et al., 2017; Lawal et al., 2014; David Locker et al., 2002).

Esta associação entre menores fluxos salivares e maiores pontuações neste inquérito de qualidade de vida oral é suportada por outros estudos em que esta relação foi estudada(Ahmad et al., 2017; Hopcraft et al., 2010; Niklander et al., 2017) e mesmo quando são utilizados outros questionários(Hahnel et al., 2014). Os domínios que melhor se correlacionaram com a hipossalivação foram os relacionados com as componentes psicológicas e dor física como obtido neste estudo(Ikebe et al., 2007; Niklander et al., 2017).

Finalmente em relação aos dados demográficos como a idade, habilitação académica, estado profissional, estado civil e habitação própria, verificamos que no modelo univariado obtido nenhuma destas variáveis influencia significativamente as pontuações totais do questionário e a variação obtida. Isto está em linha com outros estudos em que nenhuma relação foi encontrada(Lawal et al., 2014). No entanto, uma maior e mais variada amostra será necessária para perceber se esta relação existe e se aplica não só à qualidade de vida oral mas também geral(Ahmadi- Motamayel et al., 2016; Anees et al., 2014; Fuentes-García et al., 2013; Jensen et al., 2016; Makhija et al., 2006; Rebelo et al., 2016; Sanders et al., 2009). Neste modelo e de forma coerente com as nossas outras análises realizadas, apenas o FSEM influenciou de maneira significativa a pontuação total do questionário XI-5-PT e OHIP-14-PT e nestes apenas antes de iniciarem o tratamento com os sistemas estimulantes de secreção salivar.

Além da avaliação do impacto dos EGSS na xerostomia e qualidade de vida, neste capítulo foram também determinados os efeitos dos estimulantes gustativos de secreção salivar Xeros® e CPC na fluxo e pH salivar, utilizando o protocolo do primeiro capítulo.

Como no estudo anterior, a utilização de EGSS aumentou significativamente a secreção salivar sendo, no entanto, acompanhada por uma diminuição de pH salivar, o que pode representar um risco acrescido de erosão dentária.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Verificou-se também que a redução de risco absoluto no grupo Xeros® foi de 3% acompanhado de um número necessário tratar de 33, o que indica que para cada 33 comprimidos Xeros® utilizados em detrimento do colutório CPC, consegue evitar-se um episódio em que o pH salivar desce abaixo do valor de dissolução da fluorapatite (4,5). Estes resultados são diferentes dos obtidos no capítulo anterior, o que era expectável dado o sistema CPC é um colutório e não um comprimido como o SST®. Embora a descida de pH seja acentuada, pelo facto de ser um colutório e logo ocorrer uma rápida remoção da cavidade oral, existe uma rápida recuperação do pH salivar.

Em relação à estimulação de secreção salivar, o sistema Xeros® manteve um fluxo salivar similar à estimulação mecânica, o que não ocorreu com o sistema CPC. Este sistema apresentou menor fluxo salivar que o FSEM.

O Sistema Xeros® apresentou um fluxo significativamente superior ao fluxo salivar do sistema CPC enquanto que, após o momento de dissolução do comprimido Xeros®, o FSEM apresentou um fluxo significativamente superior ao grupo Xeros®. Apesar de não estatisticamente significativo, o sistema Xeros® apresentou um fluxo salivar superior ao FSEM aos 4 e 6 minutos.

O débito salivar (o fluxo estimulado menos o não estimulado) dos três grupos mostra-nos que apenas o colutório apresenta valores significativamente inferiores de débito salivar comparativamente com o grupo Xeros e a estimulação mecânica. Por serem duas formulações diferentes, um colutório e um comprimido, seria expectável observar diferentes padrões de resposta da parte do fluxo e pH salivar. Assim vemos que nos minutos iniciais ambas as respostas são semelhantes, mas após este efeito inicial, o comprimido Xeros®, que ainda permanece na cavidade oral, continua a estimular o fluxo salivar e a recuperação do pH salivar para níveis basais é mais lenta. Ainda assim é de interessante notar que o CPC à base de ácido cítrico mesmo assim apresenta mais episódios em que o pH se encontra abaixo de 4,5 por mais de um minuto que o sistema Xeros®. A redução do risco absoluto muito inferior e NNT muito superior ao obtido no sistema SST pode ser explicado também pelo facto de o CPC ser um colutório com um tempo de permanência na cavidade oral muito inferior ao sistema Xeros®.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Os nossos resultados revelaram que ambos os produtos aumentam a secreção salivar, quando comparado ao FSNE, mas inferior ao FSEM apenas existindo diferenças significativas no grupo CPC. Os resultados mostram ainda que o produto Xeros[®], à base de ácido málico mais fraco, estimula mais com diferenças significativas, a secreção salivar que o produto CPC, à base de ácido cítrico, e apesar de ter um efeito mais prolongado na cavidade oral por ser um comprimido, ainda assim apresenta uma diminuição de risco absoluto de ocorrer um episódio em que o pH desce abaixo de 4,5, o que pode indiciar a redução do potencial de erosão dentária quando comparado com o produto CPC. Verificamos ainda que no produto Xeros[®] o pH ultrapassa por pouco o limite de dissolução da hidroxiapatite de 5,5 e durante pouco tempo e nenhum dos produtos, em média, atinge o pH de dissolução da fluorapatite.

Como já referido a diminuição do pH salivar não é uma medida direta de erosão dentária, mas indicadora do potencial de erosão dentária, uma vez que a diminuição dos valores de pH têm sido referida de forma consistente como sendo um fator preditivo do risco de erosão dentária (Akkus et al., 2017; Gambon et al., 2007; Hara et al., 2008; Rees et al., 2005).

Devemos ainda salientar novamente, que o ácido cítrico presente no CPC é um ácido mais forte e quelante que o ácido málico do produto Xeros[®] (Featherstone et al., 2006).

Assim o comprimido Xeros[®] por não possuir ácido cítrico na sua composição pode potencialmente apresentar um menor potencial erosivo. Além disso este estimulante apresenta na sua composição flúor e xilitol que podem ter um efeito inibitório na desmineralização dentária (Chunmuang et al., 2007; Magalhães et al., 2011; Molaasadolah et al., 2017).

A capacidade tampão de cada participante foi também determinada. Os participantes com menor capacidade tampão por possuírem menor capacidade para resistir a alterações de pH, tiveram um maior intervalo de tempo em que o pH se encontrou abaixo de 4,5, quando comparados com os participantes com alta capacidade tampão. De forma consistente, foi encontrada uma correlação moderada

e negativa, indicando que quanto maior a capacidade tampão menor o tempo que o pH se encontra abaixo de 4,5.

A relação entre capacidade tampão, remoção do ácido e efeito sobre o pH salivar está de acordo com outros estudos que utilizaram drageias acídicas (Alpöz et al., 2008; Gambon et al., 2009, 2007; Jensdottir et al., 2006; Jensdottir et al., 2005; Jensdottir et al., 2006; Lajer et al., 2009).

Embora não se tenha medido neste estudo a ocorrência efetiva de erosão dentária, foi medido o pH salivar que constitui um indicador para o potencial erosivo destes produtos. Embora apenas indicativo, estes resultados sugerem que o comprimido Xeros® apresenta um melhor risco-benefício com redução do risco absoluto em relação à descida do pH salivar, enquanto mantém uma estimulação eficiente da salivação.

Este estudo apresenta algumas limitações. A população recrutada poderia ter sido mais variada e em maior número. Foram recrutadas apenas pacientes com Síndrome de Sjögren Primária, polimedicados e já com alguma idade, criando uma amostra homogénea. Devido à natureza da sua patologia e ao critério de inclusão de FSNE inferior a 0,1 ml/min, poderá constituir uma população desviada para o extremo da escala de xerostomia e qualidade de vida, potencialmente deturpando os seus resultados.

Este facto poderá afetar a validade do estudo, e logo a generalização dos resultados. No entanto, não podemos esquecer que a SS é uma das principais causadoras de hipossaliva e pode ter um impacto bastante negativo na qualidade de vida oral e sistémica sendo que estes resultados sugerem que estes questionários são uma excelente ferramenta para avaliar a qualidade de vida oral e a sensação subjetiva de xerostomia nestes doentes.

A diferente natureza dos sistemas também pode ser considerada uma limitação do estudo. O sistema Xeros®, que inclui um comprimido, spray, gel, pasta de dentes e colutório é inerentemente diferente do colutório CPC e por isso os seus efeitos não podem ser diretamente comparáveis. No entanto o sistema Xeros® foi desenhado como uma alternativa a sistemas como o CPC e por isso a sua eficácia e segurança devem ser comparadas.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Finalmente o pH salivar é apenas um indicador de potencial erosivo e não uma medida direta de erosão dentária sendo necessário testes como o da microdureza para determinar efetivamente o efeito destes estimulantes na superfície de esmalte. Será interessante estender este tipo de estudo a diferentes populações hipossialicas, mas, no entanto, dentro de uma população com SSP estes resultados podem ser generalizados.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPÍTULO IV

**EFEITOS DE ESTIMULANTES GUSTATIVOS DE
SECREÇÃO SALIVAR NA MICRODUREZA E
SUPERFÍCIE DO ESMALTE: ESTUDO *IN VITRO***

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Neste capítulo iremos então descrever o estudo com o título “Estudo *in vitro* para determinar efeitos de EGSS na microdureza e superfície do esmalte” na sua metodologia, resultados obtidos e ainda a análise destes.

4.1. Materiais e Métodos

4.1.1. Identificação do projeto

Instituições onde decorreu

- Grupo de investigação em Biologia e Bioquímica oral da Unidade de Investigação em Ciências Orais e Biomédicas da FMDUL.

Investigadores envolvidos:

- António Duarte Sola Pereira da Mata, DDS, FICD, Ph.D. (Investigador Principal).
- Duarte Nuno da Silva Marques, DDS, Ph.D.
- Sofia Arantes de Oliveira, DDS, Ph.D.
- João Pedro Almeida Rato Amaral, DDS, MSc

4.1.2. Contextualização da linha de investigação

Neste estudo verificámos se a utilização de EGSS provocam alterações a nível da microdureza do esmalte dentário. Devido às limitações já referidas e à falta de modelos padronizadas na literatura desenvolvemos um modelo original *in vitro* para testar estes fenómenos.

4.1.3. Desenho do estudo

Estudo *in vitro* aleatorizado, cego e controlado para determinar o efeito de estimulantes gustativos da secreção salivar na microdureza do esmalte dentário de dentes humanos.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

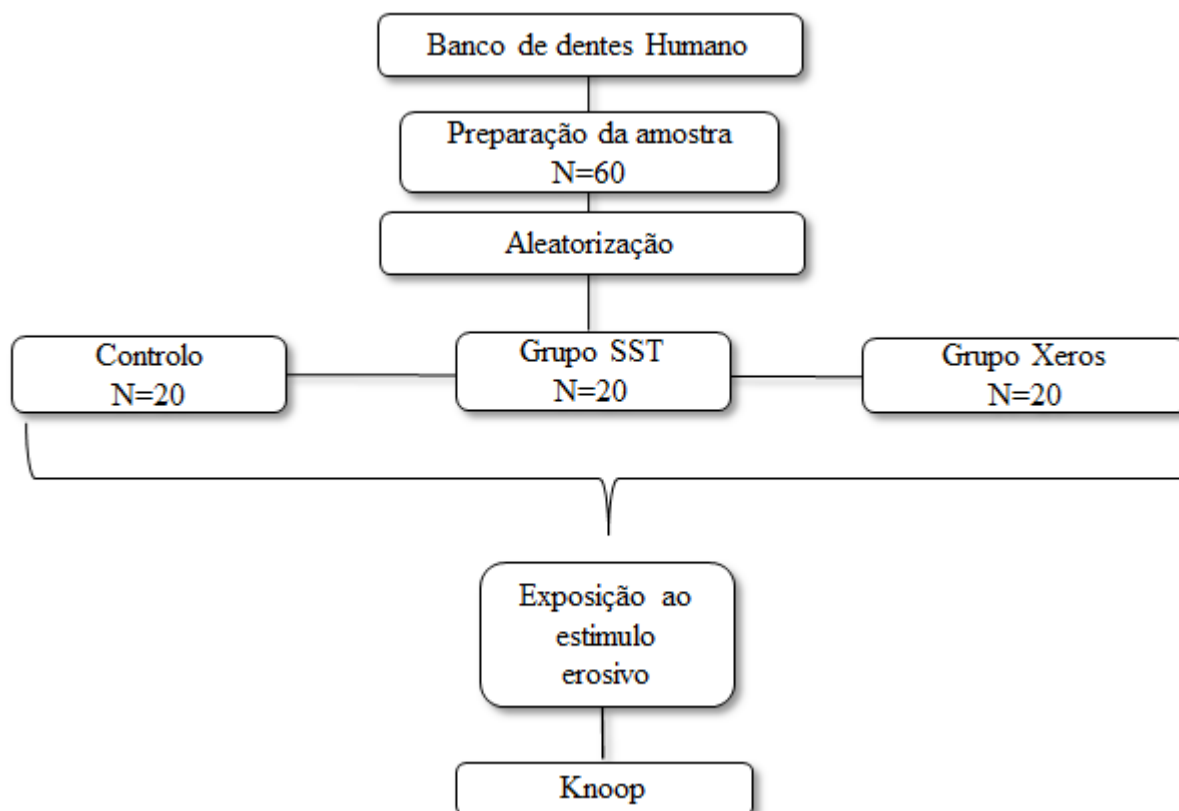


Figura 17 – Desenho das diferentes fases do estudo in vitro

4.1.4. Reagentes

Neste estudo foram utilizados os comprimidos Xeros[®] (Dentaid, Barcelona, Espanha) e os comprimidos SST[®] (Sinclair, Vancouver, Canada) (Grupo SST). Estes produtos possuem composições distintas principalmente quanto ao seu princípio ativo. Os comprimidos Xeros[®] por exemplo apresentam como princípio ativo na sua composição ácido málico (pH=3,33) bem como xilitol e flúor. O comprimido SST[®] por sua vez não possui flúor na sua composição apresentando ainda, não só ácido málico, mas também ácido cítrico, um ácido mais forte na escala de pH do que o ácido málico com um pH=3,24.

4.1.5. Amostras

As amostras utilizadas foram dentes incisivos hígidos humanos extraídos há menos de 6 meses. Após extração os dentes foram limpos e conservados em cloramina 0,4%.

Foram obtidas amostras de esmalte com o objetivo de simular as condições intraorais aquando da utilização de EGSS. Estas amostras foram submersas em saliva recolhida de um grupo de 30 voluntários saudáveis. Os voluntários foram instruídos a estarem em jejum duas horas antes da colheita e a escovarem os dentes uma hora antes da mesma. A saliva recolhida foi saliva estimulada mecanicamente por mastigação de uma pastilha de parafina até perfazer 45mL por voluntário. Após conclusão da recolha dos diferentes voluntários a saliva obtida foi então misturada num gobelet de 1000ml onde foi colocado um agitador magnético e colocado numa placa de agitação eletrónica (ARE, Velp Scientifica, Italia) a 680rpm durante 5 minutos. A saliva recolhida foi colocada numa arca de -80° (*Ultra Low Temperature Freezer*, Sanyo, Japão) para congelação.

4.1.6. Procedimento experimental

4.1.6.1. Preparação das amostras

As amostras foram cortadas para obter um retângulo com dimensões de 4x4x1,5mm, com recurso a uma máquina e corte de precisão (Isomet 100, Buehler, EUA) como ilustrado abaixo:

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária



Figura 18 - Esquema da amostra de esmalte cortada da face vestibular do dente incisivo.

De seguida a amostra foi colocada num cilindro de resina acrílica Samplkwick (Buelher, Estados Unidos) confeccionada a partir de moldes circulares. Após a mistura de pó e líquido catalisador, segundo as instruções do fabricante aguardou-se a presa parcial da resina e colocou-se a amostra afundada 0,5mm no círculo, garantindo o paralelismo da superfície em teste(He et al., 2010).

A amostra foi ainda polida e aplanada com recurso a lixa de polimento de grão decrescente (grãos 400,600,800,1200) numa máquina de polimento (Pedemin® – S and DAP-U® machine, Struers, EUA), em que a amostra é aplicada contra a lixa manualmente.

No final a amostra foi colocada em banho ultrassónico durante 30 segundos para garantir a remoção de detritos ou tecido remanescente.



Figura 19 - Amostra de esmalte numa vista superior e de perfil.

4.1.6.2. Preparação de saliva com pH controlado

Após descongelação a saliva recolhida dos voluntários foi submetida a centrifugação a 2500rpm durante 20 minutos a 4°C (CR12, Jouan, França). No final deste processo o sobrenadante das amostras foi novamente homogeneizado num gobelet de 1000ml com um agitador magnético e colocado numa placa de agitação. Para a determinação da capacidade tampão foram recolhidos 500µl de saliva para um tubo Eppendorf 1,5 ml (Kartell Labware, Itália), com recurso a uma micropipeta (P1000, Acura 825, Socorex, Suíça,). A estes 500µl adicionaram-se 50 µl de ácido clorídrico (0,1 mol/L) (Merck, Daarmstad, Alemanha). A mistura foi agitada e o seu pH registado. Em função do valor obtido a saliva recolhida foi classificada como tendo uma capacidade tampão:

Alta (pH > 5,5), Média (5,5 ≥ pH ≥ 4,5), Baixa (pH < 4,5)(Kitasako et al., 2005)

Para simular as variações do pH salivar por ação dos EGSS ao longo do tempo, foram ajustadas diferentes amostras de saliva de acordo com os resultados obtidos no estudo *in vivo* realizado pelo nosso grupo(da Silva Marques et al., 2011). Neste

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

sentido, foram dissolvidos comprimidos de Xeros® ou de SST® na saliva armazenada sendo removido 1mL de saliva quando esta atingia o pH pretendido. Deste modo pretendemos não só simular os pH's salivares, mas também obter os restantes constituintes dos estimulantes usados nas diferentes amostras do estudo. Esta curva de pH salivar foi determinada no estudo *in vivo* e segue os valores abaixo descritos para cada um dos produtos(da Silva Marques et al., 2011).

	pH						
Tempo	2min	4min	6min	8min	10min	15min	20min
Grupo Xeros®	5,75	5,51	5,36	5,38	5,93	6,19	6,47
Grupo SST®	4,32	4,50	4,73	5,07	5,59	6,14	6,44

Tabela 39 - Valores de pH salivar ajustados para os grupos SST® e Xeros®.

Para o grupo controlo foram utilizados sempre tubos de centrífuga com saliva basal.

Os tubos de centrífuga foram, de seguida, armazenados na arca de -80°C até à sua utilização para aplicação do estímulo erosivo.

4.1.6.3. Leitura de microdureza inicial

Após preparação da amostra descrita anteriormente foi necessário estabelecer o seu valor de microdureza de *Knoop* inicial, previamente à aplicação do estímulo erosivo. Microdureza de *Knoop* é preferível pois apresenta um eixo longo e um curto ao contrário de *Vickers* que são simétricos e correlaciona melhor com a perda de conteúdo mineral e a existência de pequenas lesões(Lippert et al., 2014; Shellis et al., 2011).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Por conseguinte, a amostra foi colocada em saliva basal durante uma hora para ocorrer a formação de película adquirida. Somente após este período é que se procedeu à colocação da amostra no microdurómetro para leitura.

Para determinar o valor de microdureza de *Knoop* do esmalte dentário a literatura sugere a colocação de pressão exercida em 50g(He et al., 2010; Zanet et al., 2011) durante 10 segundos(Zanet et al., 2011). Para obter uma leitura correta é necessária uma boa focagem e que os cristais de hidroxiapatite se encontrem perpendiculares ao eixo de leitura(He et al., 2010). Após a verificação destas condições realizaram-se 3 leituras, afastadas no mínimo 50µm entre si(He et al., 2010). Finalmente calculou-se a média dos valores obtidos.

4.1.6.4. Simulação das condições intraorais

Neste estudo pretendeu-se simular as condições que são encontradas na cavidade oral respeitantes à temperatura e movimentos articulares.

Deste modo recorreu-se à placa de agitação com um banho-maria (*Shaking Waterbath, Kotterman, Alemanha*) a temperatura de 37°C com agitação a 60 rpm.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária



Figura 20 - Banho maria com os tubos de centrifuga a 37° e 60 rpm.

4.1.6.5. Aplicação do estímulo erosivo

Para simular as variações do pH salivar ao longo do tempo alterou-se o pH de amostras de saliva de acordo com os resultados obtidos no estudo *in vivo*. Estas amostras de saliva com os diferentes pH's estavam armazenadas na arca a -80°C em tubos de centrifuga sendo que a amostra de esmalte foi exposta aos diferentes estímulos nos tempos pré-determinados.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

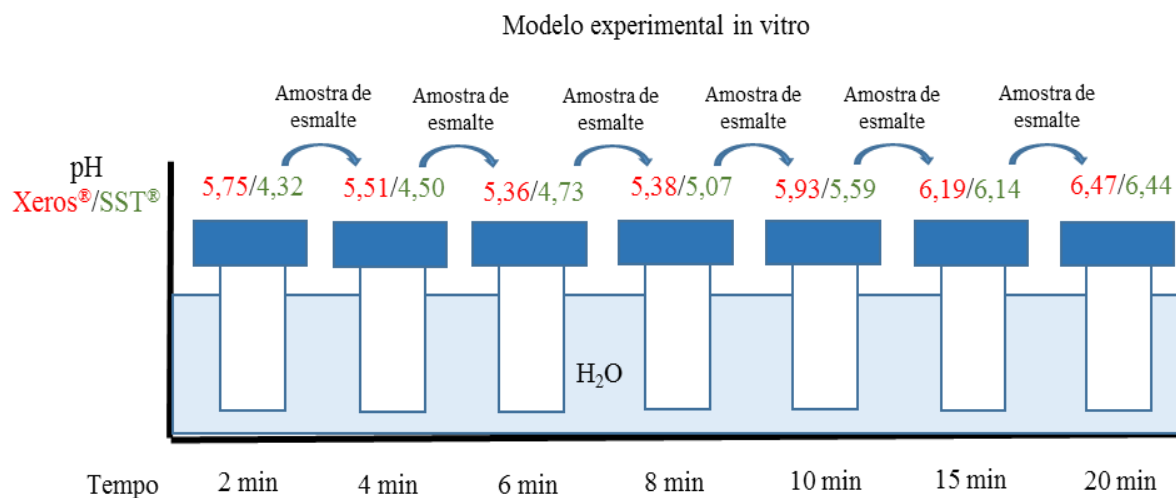


Figura 21 – Modelo experimental *in vitro*. No interior dos tubos de centrífuga encontra-se saliva humana de pH ajustado ao valor a vermelho se pertencer ao grupo Xeros® e a verde se pertencer ao grupo SST®. Os valores correspondem aos valores médios do estudo *in vivo* realizado previamente (da Silva Marques et al., 2011).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária



Figura 22 - Tubos de centrífuga utilizados com os respetivos tempos representados.

Após descongelação dos tubos de centrífuga com saliva ajustada confirmou-se que os pH's correspondiam ao desejado e colocou-se a amostra de esmalte em saliva basal 1 hora antes do início do ciclo. Durante este tempo colocaram-se também os tubos de centrífuga fechados, de forma a prevenir a alteração do seu pH, já no banho-maria com agitação ligada para que a temperatura salivar atingisse os 37°C.

Após estarem reunidas todas as condições o operador removeu a amostra do tubo de centrífuga inicial e colocou-a nos tubos seguintes nos tempos pré-definidos, sendo que a amostra não foi limpa entre tubos de centrífuga. Para um melhor e mais rápido manuseamento do processo foi utilizada uma rede metálica facilitando assim a remoção da amostra do tubo anterior. Ao fim dos 20 minutos a amostra foi colocada novamente em saliva basal durante um período mínimo de 60 minutos. Este processo foi repetido de modo a refletir a utilização dos comprimidos 4 vezes ao dia durante 8 dias correspondendo a um total de 32 ciclos de exposição a EGSS.

4.1.6.6. Leitura de microdureza final

Após aplicação do estímulo erosivo correspondente a utilização dos comprimidos 4 vezes ao dia durante 8 dias foi determinada novamente a sua microdureza. As amostras foram colocadas em saliva basal durante 1 hora e só após esse período de tempo foi realizada a análise de microdureza de *Knoop* com os mesmos parâmetros de medição do momento de leitura inicial.

4.1.7. Desfechos

Foi definido, como desfecho primário, a percentagem de alteração do valor de *Knoop* da superfície de esmalte após exposição ao estímulo erosivo.

4.1.8. Dimensão da amostra

De acordo com os resultados obtidos de um estudo anterior preliminar, determinamos através o teste exato de Fisher que para existir uma diferença de 25% entre os grupos com um poder de 80% e nível de significância de 0,05, seriam necessárias 20 amostras por grupo.

4.1.9. Aleatorização

A aleatorização das amostras de esmalte pelos grupos do estudo foi realizada através de uma técnica computadorizada, com recurso a *software* informático (GraphPad[®] Software QuickCalcs Website: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>). Estas foram alocadas em três grupos: o novo estimulante gustativo da secreção salivar Xeros[®] foi estudado no grupo A (teste), o produto SST[®] no grupo B e finalmente o controlo no grupo C.

4.1.10. Análise estatística

Todas as análises de dados foram efetuadas de acordo com um plano pré-estabelecido. A análise dos dados foi realizada com a utilização do programa estatístico SPSS (SPSS versão 23, Inc, Chicago, EUA).

Na determinação do valor de *Knoop* da superfície dentária todos os resultados obtidos são indicados como média e intervalo de confiança a 95% da escala de *Knoop*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

ou como percentagem de alteração dos valores de microdureza inicial e comparados com um teste *t* de *student* emparelhado ou ANOVA conforme apropriado. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

4.2. Resultados

Neste estudo, antes de podermos realizar as medições de microdureza foi necessário cumprir alguns passos, que passamos a descrever:

4.2.1 Obtenção do pool salivar

Recolha de saliva estimulada mecanicamente de um grupo de voluntários saudáveis (20) em tubos de centrífuga de 50 mL, até perfazer 45 mL por voluntário. Esta saliva, foi misturada num *pool* salivar, e posteriormente centrifugada a 2000rpm por 20 minutos a 4º; e finalmente congelada a -80º. Esta saliva apresentou uma capacidade tampão média.

4.2.2. Preparação das soluções erosivas

Para simular em condições *in vivo* neste estudo *in vitro*, dissolvemos comprimidos Xeros® / SST® num volume de saliva humana para obter amostras de saliva com pH's que representassem a curva de pH obtida no nosso estudo *in vivo*:

	pH						
Tempo	2min	4min	6min	8min	10min	15min	20min
Xeros®	5,75	5,51	5,36	5,38	5,93	6,19	6,47
SST®	4,32	4,50	4,73	5,07	5,59	6,14	6,44

Tabela 40 – Valores de pH ajustados para os dois sistemas.

Para cada grupo considerámos 4 utilizações diárias por um período de 8 dias. Isto representa 32 ciclos erosivos para cada amostra (n=20).

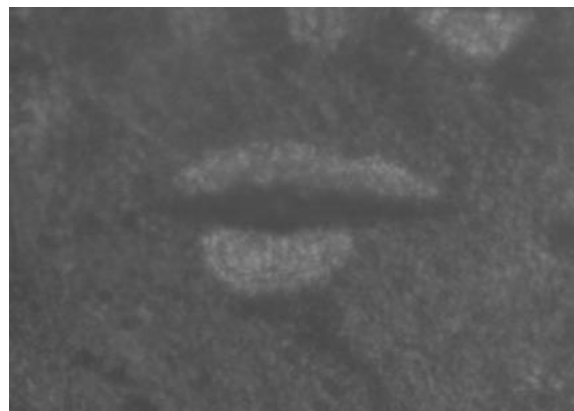
4.2.3. Aplicação do estímulo erosivo

Cada amostra de esmalte foi então submersa em saliva ajustada, mudando-a entre os tubos de centrífuga com diferentes pH's de acordo com o tempo (indicado previamente), num total de 20 minutos por ciclo erosivo. Estes ciclos foram repetidos 32 vezes (8 dias de utilização) com pelo menos uma hora de intervalo entre ciclos em saliva basal para permitir potencial remineralização. A temperatura durante todo o protocolo foi mantida a 37°C.

4.2.4. Teste de microdureza- método de *Knoop*



A



B

Figura 23 – Fotografia de exemplo de uma indentação obtida no teste de microdureza de *Knoop* antes (A) e após (B) 32 ciclos erosivos (8 dias de utilização dos comprimidos).

4.2.5. Valores de microdureza de *Knoop* absolutos, variação e percentagem

Valor Knoop	Grupo	Média	IC 95%	
			Min	Max
Antes	Control	322.58	303.61	341.54
	Xeros®	315.54	299.45	331.59
	SST®	323.70	301.96	345.44
Após	Control	326.05	306.85	345.25
	Xeros®	274.31	258.41	290.20
	SST®	210.86	185.98	235.74
Δ Knoop	Control	3.47	-3.77	10.72
	Xeros®	-42.15*	-54.46	-29.85
	SST®	-112.83*	-138.93	-86.74
%	Control	100%	99%	103%
	Xeros®	87%	83%	91%
	SST®	69%	63%	76%

Tabela 41 – Tabela representando os valores médios e intervalo de confiança dos valores de microdureza *Knoop* antes e após a exposição aos 32 ciclos erosivos, variação desse valor (diferenças significativas representadas por *) e percentagem de mudança nos diferentes grupos.

4.2.6. Valores de microdureza de *Knoop* antes e após a intervenção

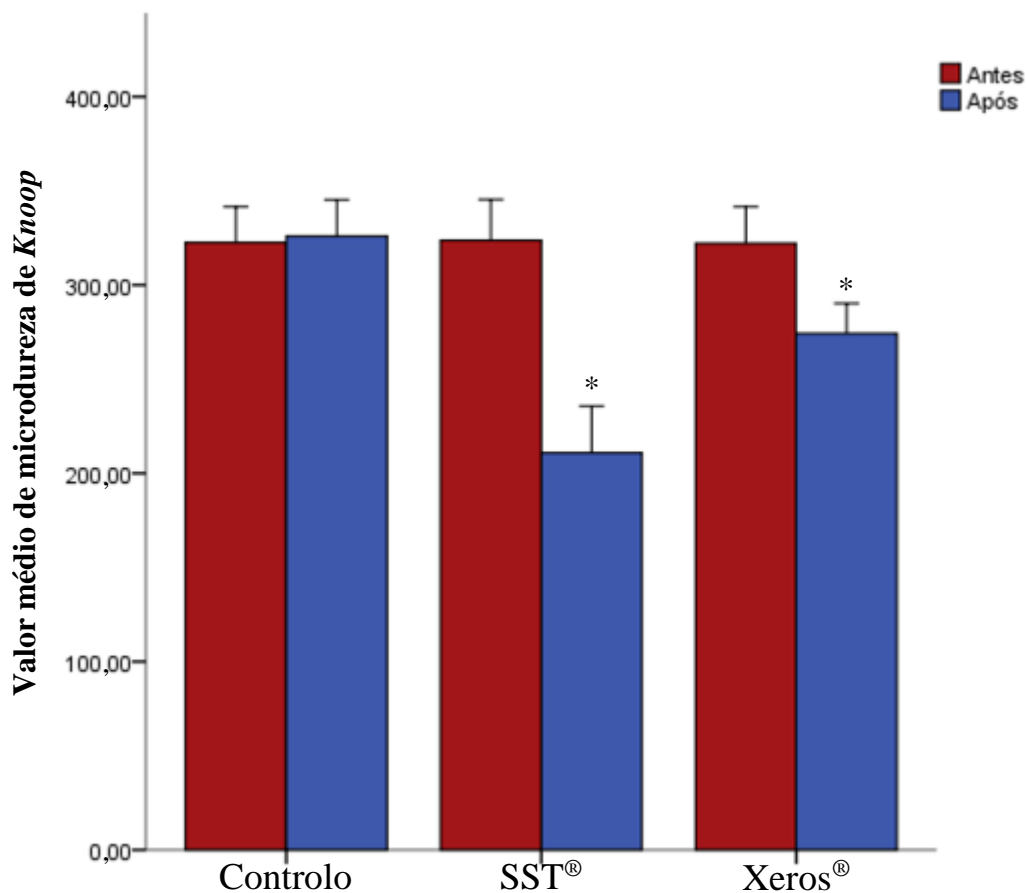


Gráfico 24 – Histograma representando os valores médios de microdureza de *Knoop* nos três grupos antes e após a intervenção. Existiram diferenças significativas (*) nos grupos Xeros® e SST®.

4.2.7. Valores médios da diferença entre os valores de microdureza de *Knoop* antes e após a intervenção

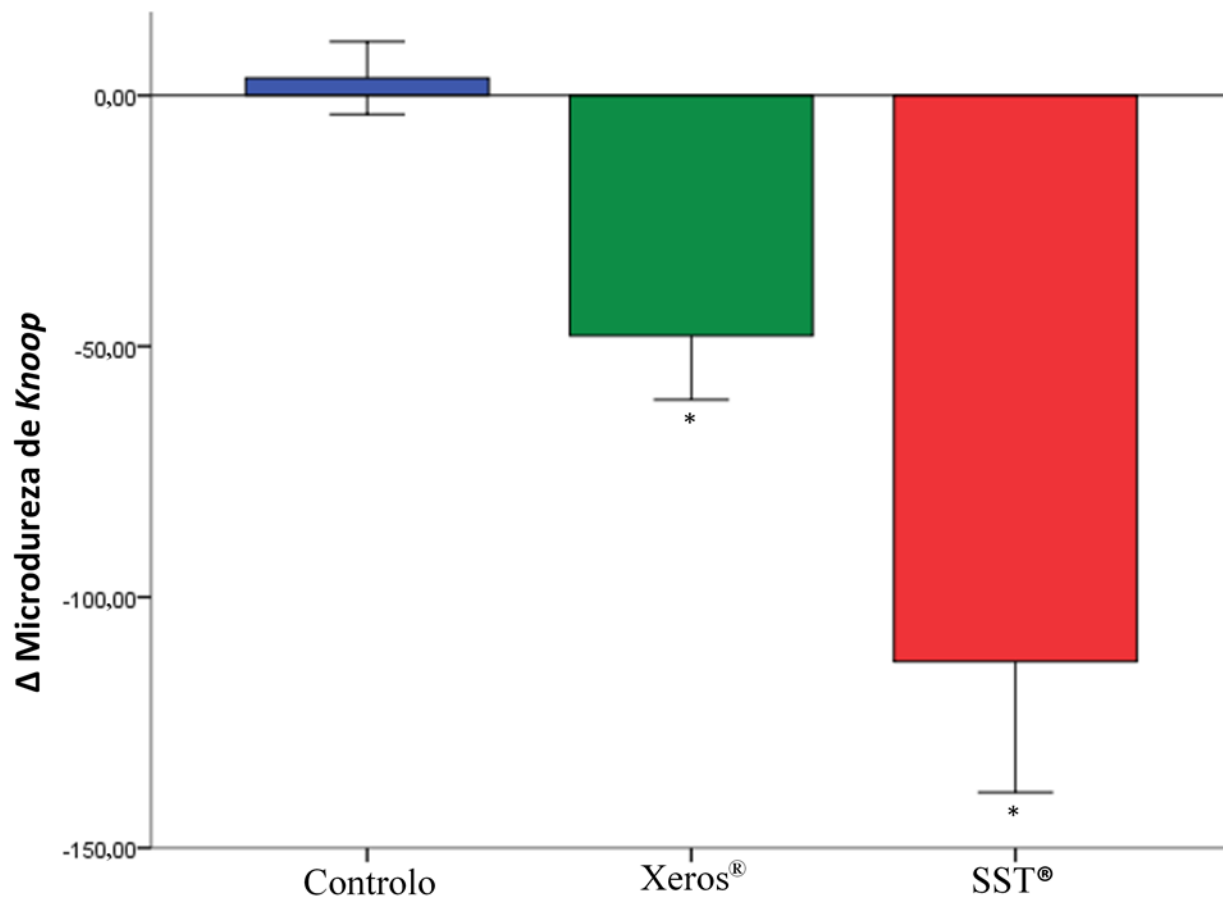


Gráfico 25 – Diferença do valor médio de Microdureza Knoop com intervalo de confiança 95% antes e após a intervenção. Diferenças estatisticamente significativas (*) nos dois grupos de intervenção.

4.2.8. Valores em percentagem do valor final de Microdureza de *Knoop* nos três grupos

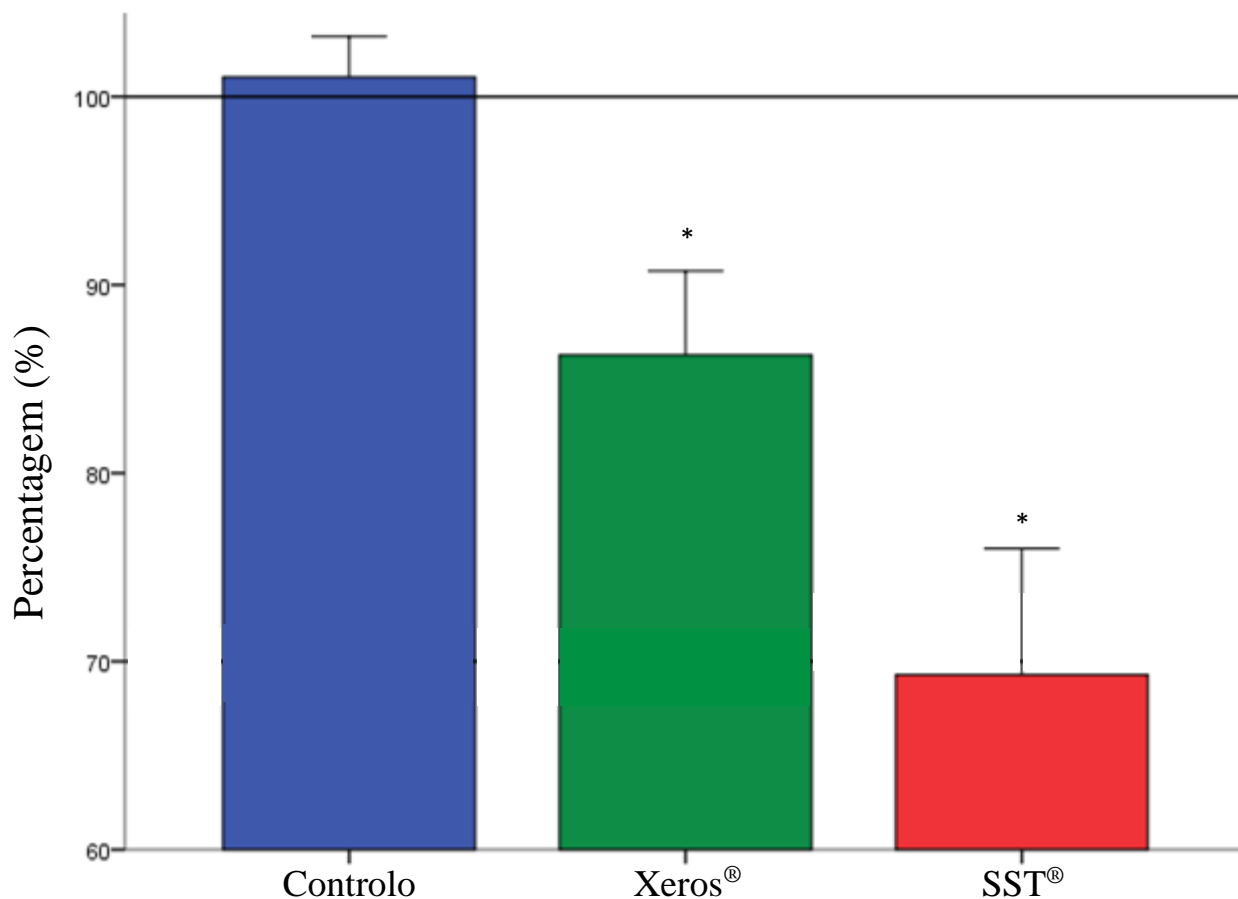


Gráfico 26 – Gráfico de barras representando o valor médio final de Microdureza de *Knoop* em percentagem e IC 95%. De notar que o grupo Xeros® desceu para 88% enquanto que o grupo SST® desceu para 67%. Existiram diferenças estatisticamente significativas (*).

4.3 Discussão

Neste estudo foi avaliado o efeito de dois EGSS na superfície do esmalte dentário. Com a realização deste estudo concluiu-se que embora os estimulantes testados provoquem uma diminuição do valor de microdureza de Knoop, o estimulante SST[®], provocou uma descida de microdureza maior.

O recurso a testes de microdureza, Knoop ou Vickers, para medir a dureza do esmalte, no início do processo erosivo bem como a sua recuperação após um ciclo de remineralização, estão bem documentados na literatura(Ajdaharian et al., 2017; Chuenarrom et al., 2009; Kaur et al., 2017; Schlueter et al., 2011; Shellis et al., 2011).

Ambos os indentadores são adequados na medição de materiais não metálicos, sendo a indentação de Knoop a menos afetada pela recuperação elástica do esmalte quando comparada com o indentador Vickers(Tantbirojn et al., 2008) além de ser mais fácil de ler.

A indentação de Knoop é, ainda, menos profunda o que diminui o risco de fratura do material analisado se este estiver quebradiço. O valor de Knoop é expresso pela fórmula:

$$HK = P/L^2Cp,$$

onde HK é o valor de Knoop, P é a carga (kg), L o comprimento do eixo maior da indentação (mm) e Cp é o fator de correção correspondente a 7.028×10^{-2} .

Este valor obtido correlaciona-se bem com o conteúdo mineral de uma superfície de esmalte, ou seja, quanto menor a densidade mineral de um tecido menor a sua microdureza(Akkus et al., 2017; Shimizu et al., 2015) o que reforça a validade deste teste na avaliação no estudo das alterações das lesões erosivas iniciais.

A carga e o tempo utilizado neste estudo são similares a outros estudos que estudaram o efeito de diferentes agentes na microdureza de esmalte(Chuenarrom et al., 2009; He et al., 2010; Tantbirojn et al., 2008; Zanet et al., 2011).

Em relação aos valores iniciais de microdureza verificou-se que não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O valor médio inicial de microdureza foi de 320,61 sendo comparável aos valores encontrados em outros estudos, que variaram entre 298 a 342(He et al., 2010; Maia et al., 2008; Mesquita-Guimarães et al., 2015; Samuel et al., 2001; Tantbiroj et al., 2008; Westerman et al., 2003). Esta variação grande de valores é justificada pela necessidade de a superfície ser plana e polida. Sendo a superfície natural do esmalte curva, a preparação da mesma pode estar sujeita a erros, principalmente se este polimento e aplanamento forem feitas com aplicação manual da amostra na máquina de polimento como realizado neste estudo.

Não existiram diferenças significativas, entre os grupos, em relação aos valores de Knoop iniciais, não se registando o mesmo após a aplicação do estímulo erosivo. Nos grupos teste ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa enquanto que no grupo de controlo, como esperado, não existiram diferenças significativas. Esta descida deveu-se à natureza acídica dos comprimidos e à capacidade de acidificar a saliva, pois como observado nos resultados do estudo in vivo, o pH salivar desce abaixo do pH de dissolução da hidroxiapatite e fluorapatite.

Entre os dois grupos de intervenção, verificámos que existiu uma maior diminuição (31%) no grupo SST[®] (que além de ácido málico, tem ácido cítrico na sua composição) quando comparada com o grupo Xeros[®] (apenas ácido málico) em que registámos uma descida de 13%.

Outros estudos, em que expuseram a superfície de dentes a diferentes estímulos erosivos, reportam descidas de microdureza entre os 10 e 20%, descida semelhante às encontradas neste estudo(Devlin et al., 2006; Mistry et al., 2015; Scaramucci et al., 2011). Naqueles em que a diminuição de microdureza é menor às encontradas neste estudo, o tempo de exposição foi bastante menor do que os 32 ciclos por nós realizados.

A maior descida no grupo SST[®] poderá ter ocorrido devido aos diferentes ácidos envolvidos. O ácido málico é um ácido mais fraco que o ácido cítrico demonstrando inclusive um menor potencial erosivo(Meurman et al., 1990). Não só

tem menor tendência a libertar o ião H^+ como também o tem menor capacidade quelante que o ácido cítrico que apresenta então maior afinidade com o cálcio (Attin et al., 2003; Featherstone et al., 2006; Wang et al., 2018).

Além da ausência de ácido cítrico o comprimido Xeros[®] possui flúor na sua constituição, o que em teoria, pode ajudar no processo de remineralização da amostra de esmalte (Cruz et al., 2014; Molaasadolah et al., 2017; Vongsavan et al., 2014). Estes resultados são corroborados por outros estudos em que o estímulo erosivo foi o ácido cítrico apresentando resultados semelhantes (Attin et al., 2003; Field et al., 2017; Mesquita-Guimarães et al., 2015; Meurman et al., 1990; Ostrowska et al., 2016).

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar a realização dos testes de microdureza exige a preparação da superfície a testar. Esta deve ser polida e plana de modo a garantir a leitura. Isto foi feito de modo manual e no processo foi removida a camada de esmalte aprismático que é também a sua camada mais dura (He et al., 2010) e por isso poderá ocorrer uma inflação da diminuição da dureza que não ocorreria no esmalte mais superficial.

Em relação ao modelo do estudo, por ser *in vitro*, não nos foi possível replicar com total exatidão o ambiente oral. De qualquer forma várias medidas foram adotadas para diminuir esta limitação.

Em relação ao meio onde foram colocadas as amostras, foi utilizada saliva humana cujo pH foi ajustado através da dissolução dos comprimidos Xeros[®] ou SST[®] conforme o grupo em teste. Isto permitiu-nos não só simular a curva de pH obtida, ao longo de 20 minutos, no estudo *in vivo* (da Silva Marques et al., 2011) como também expor a amostra de esmalte aos restantes constituintes dos comprimidos, como o flúor por exemplo.

Para simular o movimento da língua durante o processo de desmineralização as amostras estiveram sob constante agitação (Mistry et al., 2015) e a temperatura mantida a 37°C.

Foi respeitado 1 hora entre ciclos de desmineralização para garantir a presença de película adquirida na superfície do esmalte, tempo esse suficiente,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

embora se considere que 2 horas seria um período de tempo mais adequado (Alencar et al., 2016).

A realização de estes tipos de estudos é fundamental para fazer uma avaliação preliminar dos possíveis efeitos dos diferentes estimulantes gustativos de secreção salivar que venham a ser desenvolvidos.

Em termos de perspetiva futura esta técnica pode ser utilizada em conjunto com outras técnicas como espectrofotometria de raios gama com o intuito de avaliar a incorporação de flúor, incorporado nestes estimulantes para contrariar o seu possível potencial erosivo, no esmalte superficial e o seu possível efeito no aumento da microdureza do mesmo.

Outra técnica que poderá ser utilizada em conjunto com a microdureza de Knoop é a espectrofotometria de Raman, útil para verificar quais os efeitos que diferentes bebidas gaseificadas podem ter na superfície dentária. Já foi demonstrada que a incorporação do oxigénio no esmalte ocorre (Silveira et al., 2012) e complementar estes resultados com os efeitos dos branqueamentos na microdureza é um tema a desenvolver de futuro.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPITULO V

CONCLUSÃO

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Ao longo desta tese foram avaliados os efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral, nomeadamente no fluxo e pH salivar, e o seu efeito na qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária.

Com este objetivo foi inicialmente desenhado um ensaio clínico aleatorizado com o intuito de identificar os efeitos de dois estimulantes gustativos, Xeros® e SST®, com composições diferentes, no pH e fluxo salivar. Em relação à sua composição, o comprimido SST® possui dois ácidos diferentes, cítrico e málico, na sua composição. Comparando os dois, o ácido cítrico é considerado um ácido mais forte (tem maior facilidade em libertar o ião H⁺) e apresenta uma maior capacidade quelante com os tecidos dentários, do que o ácido málico. Este último é o princípio ativo do comprimido Xeros® que ainda tem fluor e xilitol na sua composição. Por estes motivos, teoricamente, o comprimido SST® provocaria uma maior descida do pH salivar com uma maior agressão aos tecidos dentários devido não só às características do ácido cítrico, mas também considerando o possível efeito protetor do fluor e xilitol no comprimido Xeros®.

Após a conclusão deste primeiro estudo e a análise dos resultados, verificámos que os estimulantes gustativos ácidos são eficazes na estimulação da secreção salivar em pacientes com Síndrome de Sjögren que sofrem de hipossaliva.

O comprimido Xeros®, baseado num ácido mais fraco e menos quelante e com flúor e xilitol na sua composição, causou uma menor descida do pH salivar, mantendo-se acima do limite de dissolução da fluorapatite, quando comparado com estimulantes com o ácido cítrico como o seu principal princípio ativo. Assim consideramos que o produto Xeros® apresenta um menor potencial erosivo que o comprimido SST® sendo, no entanto, necessários estudos que meçam o seu efeito efetivo na superfície do esmalte dentário.

De seguida procurámos avaliar qual o efeito destes mesmos estimulantes numa população com Síndrome de Sjögren Primária.

Ao analisar esta população e comparando-a com uma população saudável publicado noutro estudo realizado pelo nosso grupo verificou-se que não só os seus fluxos salivares são significativamente menores, mas, em consequência disso, a descida do pH salivar perante o estímulo ácido é maior na amostra de pacientes

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

com SSP. Como já referido a saliva tem uma multiplicidade de funções envolvidas em necessidades básicas do ser humano como a alimentação ou a fala e considerando as consequências da hipossalialia procurámos determinar quais os seus efeitos na qualidade de vida de estes pacientes que sofrem de hipossalialia como resultado da Síndrome de Sjögren Primária.

Esta determinação é importante pois entendemos a doença não só como um conjunto de sinais e sintomas, mas também como tendo um impacto no bem-estar do paciente que também deve ser considerado. O médico deve ter uma abordagem holística do paciente, considerando não só as suas consequências físicas, mas também psicológicas.

Nesta dissertação foram utilizados o questionário *Xerostomia Inventory-5* e o *Oral Health Impact Profile-14*.

O questionário XI-5-PT mede a perceção subjetiva da boca seca tendo então especial relevância numa população hipossiálica, enquanto que o questionário OHIP-14-PT mede a qualidade de vida relacionada com a cavidade oral.

Estes questionários foram desenvolvidos originalmente em língua inglesa sendo necessário por isso a sua tradução e validação para português antes de poder ser aplicado aos nossos participantes. O desenvolvimento e aperfeiçoamento destas técnicas de validação e tradução para Português são importantes pois é uma língua falada por mais de 200 milhões de pessoas no mundo inteiro.

A validação de questionários deve então respeitar várias etapas para garantir não só uma tradução fiável, mas também que exista equivalência de diferentes dimensões entre o original e a tradução.

Os resultados mostram-nos que ambos os questionários são ferramentas válidas e fiáveis, com excelentes características psicométricas, para medir a xerostomia e a qualidade de vida relacionada com a cavidade oral em pacientes com hipossalivação e cujos valores obtidos são inferiores quando comparados com uma população saudável. Principalmente estes pacientes apresentaram os domínios de Desconforto Psicológico e Dor Física como os mais afetados.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

No caso do questionário XI-5-PT apenas o sistema Xeros® melhorou significativamente a perceção subjetiva de xerostomia. Esta melhoria foi acompanhada de uma diminuição dos sinais objetivos de boca seca avaliada pelo questionário ODMQ, embora de forma significativa apenas na diminuição de secura das mucosas orais e mais uma vez, apenas no sistema Xeros®. Finalmente, a nível de comparação das médias das pontuações do questionário OHIP-14-PT verificou-se que o sistema CPC apenas melhorou de forma estatisticamente significativa o score total enquanto que o sistema Xeros® o fez em múltiplos itens. Estes incluem a Dor Física, Desconforto Psicológico, Invalidez Psicológica, Incapacidade e score total. Os domínios envolvidos dizem respeito a dimensões funcionais, envolvendo a mastigação e a capacidade geral de realizar atividades, bem como uma dimensão psicológica, em que o paciente sente dificuldade em relaxar e é inibido pela sua doença. A melhoria que ocorreu pelo aumento do fluxo salivar, bem como a utilização de um gel de uso noturno, confirma a relação da saliva com o bem-estar e capacidade funcional dos pacientes.

A análise das médias antes e após a utilização dos sistemas, enquanto um método direto pode como já discutido, não medir de forma exata as dimensões estudadas e o efeito de intervenções nas mesmas. Por isso recorreremos ao cálculo de múltiplos indicadores como o ES, SRM e SEM que nos dão a dimensão do efeito e qual o erro inerente à medição abaixo do qual a mudança não pode ser considerada significativa (MID). Nesta análise foi estabelecido que o efeito foi sempre negativo (melhoria das dimensões estudadas), com força baixa com exceção dos domínios que apresentaram a maior mudança de média, os domínios de Dor Física, Desconforto Psicológico e score totais de ambos os questionários. Mais uma vez e relacionando-se de forma positiva com a variação das médias foi o sistema Xeros® que apresentou uma maior melhoria com estes indicadores.

Também em relação à proporção de pacientes, que melhoraram ou pioram a sua sintomatologia, é também com o sistema Xeros® que temos os melhores resultados. No inquérito OHIP-14-PT 72% dos pacientes melhoraram o seu score total enquanto que no inquérito XI-5-PT a melhoria foi de 45%.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Foi também demonstrado que os domínios da Dor Física, Desconforto Psicológico e o Score Total do inquérito OHIP-14-PT tiveram uma variação superior ao SEM apenas no Grupo Xeros®, e se considerarmos que o SEM é igual ao MID, isto significa que apenas neste grupo houve melhorias clínicas significativas.

Este MID, que ainda não está estabelecido nesta população, deve ser determinado em investigações futuras sendo que este trabalho já estabeleceu as fundações para a definição do mesmo.

Em conjunto podemos concluir que os estimulantes da secreção salivar melhoram a perceção subjetiva de xerostomia e qualidade de vida oral. O sistema Xeros® é mais eficaz do que o sistema CPC na melhoria do score dos questionários, com maior dimensão de efeito e melhoria clínica efetiva com impacto significativo nos domínios da Dor Física, Desconforto Psicológico e Score Total do questionário OHIP-14-PT.

No que diz respeito às relações entre os fatores estudados, podemos concluir que a idade não influencia os fluxos salivares. De igual forma, os parâmetros demográficos e a habilitação literária não afetam de maneira significativa os scores dos questionários. No entanto, estas conclusões necessitam de ser confirmadas noutros estudos pois a nossa população é muito pequena e polimedicada, apresentando muitas variáveis que podem ter influenciado os resultados.

Os fluxos salivares por sua vez, correlacionaram-se de forma interessante com os questionários. Verificou-se que é o FSEM que se correlaciona de forma moderada com os questionários e não o FSNE. Esta observação prende-se com o ato da alimentação que necessita de FSEM para o seu funcionamento, e quando este está em falta, traduz-se no aumento dos scores do questionário XI-5-PT, OHIP-14-PT e mesmo ODMQ.

Finalmente os fluxos salivares foram influenciados de forma positiva pela utilização dos EGSS.

É o comprimido Xeros® que provoca um maior aumento da secreção salivar quando comparado com um colutório de prática corrente, provavelmente pela ação mais prologada na cavidade oral que o colutório uma vez que este é bochechado e

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

cuspidado após 20 segundos. Da mesma forma, a queda de pH salivar é influenciada pelos diferentes tempos de atuação dos sistemas. Enquanto que as respostas iniciais são semelhantes, a recuperação do pH salivar do colutório é mais rápida. Este último provoca uma descida de pH superior à descida de pH registada com o comprimido Xeros[®], existindo assim uma redução de risco absoluto quando comparado com o colutório.

Este estudo demonstrou que o comprimido Xeros[®], utilizando um ácido mais fraco e menos quelante que o ácido cítrico presente no comprimido SST[®], apresentou uma menor diminuição da microdureza de esmalte. Esta menor diminuição poderá também ser explicada devido à presença de flúor na composição do comprimido Xeros[®].

Também é o sistema Xeros que tem um menor efeito sobre a microdureza de esmalte quando comparada com o colutório à base de ácido cítrico.

Ao combinar todos os resultados obtidos podemos concluir que o sistema Xeros[®] é mais eficaz na estimulação do fluxo salivar, apresentando ao mesmo tempo uma menor diminuição do pH salivar com menor efeito sobre a microdureza do esmalte dentários, melhorando a sensação subjetiva da boca seca e qualidade de vida oral. As ferramentas utilizadas para determinar estas dimensões são válidas e podem ser utilizadas em pesquisa futuras.

Estes resultados são importantes. Devido ao aumento da esperança média de vida tem ocorrido um aumento da prevalência de pacientes hipossialicos, quer devido ao aumento de doenças autoimunes, quer pelo aumento de pacientes polimedicados. Determinar uma terapêutica eficaz e segura que alivie estes sintomas é fundamental para a melhoria da qualidade de vida. Também o desenvolvimento de questionários de língua portuguesa, quando consideramos que a língua portuguesa é falada no mundo inteiro por mais de 200 milhões de pessoas, é relevante no panorama da saúde pública e estudos epidemiológicos.

Mas não só a Síndrome Sjögren Primária pode afetar negativamente a qualidade de vida oral. De facto, outras doenças reumatológicas, como a Artrite Reumatoide por exemplo, podem provocar uma diminuição do fluxo salivar e seria

interessante determinar como a utilização de EGSS podem afetar essas populações comparando esse efeito com SSP. Nestas populações devido à dificuldade do seu diagnóstico, estes questionários podem ser utilizados como complementos a outras técnicas como a biopsia ou dados serológicos.

O aumento do número de doentes com hipossalialia provoca, necessariamente, o desenvolvimento de terapêuticas cuja a eficácia e segurança necessita de ser continuamente estudada. O ideal seria o desenvolvimento de um estimulante que provocasse zero episódios potencialmente erosivos, e essa determinação, deverá ser feita não só com recurso à análise da variação do pH salivar e o seu efeito sobre a microdureza do esmalte dentário, mas também realizando teste de profilometria ou outros testes (espectrofotometria de Raman ou de raios gama) que permitam determinar qual o nível de incorporação de fluor, por exemplo, no esmalte.

Finalmente a tendência de valorizar cada vez mais *patient related outcomes* não irá diminuir nos próximos anos e a tradução e validação de questionários que medem uma grande variedade de desfechos, para língua portuguesa irá ganhar cada vez mais relevância. Em Medicina Dentária estes questionários de autopreenchimento são utilizados em todas as áreas, medindo a satisfação dos pacientes após tratamento ortodôntico ou implantológico por exemplo, e serão mais frequentemente utilizados para avaliar e ajudar a estabelecer novas estratégias terapêuticas.

Após a sua conclusão esta dissertação contribuiu para isso mesmo. Ao analisar todos estes resultados podemos dizer que estimulantes gustativos de secreção salivar à base de ácido málico são eficazes no alívio dos sinais e sintomas da hipossalialia, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes hipossiálicos e são seguros na sua utilização.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Abanto, J., Tsakos, G., Ardenghi, T., Paiva, S., Raggio, D., Sheiham, A., & Bönecker, M. (2013). Responsiveness to change for the Brazilian Scale of Oral Health Outcomes for 5-year-old children (SOHO-5). *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 137. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-137>
- Adulyanon, S., Vourapukjaru, J., & Sheiham, A. (1996). Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 24(6), 385–389.
- Affoo, R. H., Foley, N., Garrick, R., Siqueira, W. L., & Martin, R. E. (2015). Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2142–2151. <https://doi.org/10.1111/jgs.13652>
- Ahmad, M. S., Bhayat, A., Zafar, M. S., & Al-Samadani, K. H. (2017). The Impact of Hyposalivation on Quality of Life (QoL) and Oral Health in the Aging Population of Al Madinah Al Munawarrah. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph14040445>
- Ahmadi- Motamayel, F., Goodarzi, M. T., Jamshidi, Z., Mahdavinezhad, A., & Rafieian, N. (2016). Evaluation of Salivary and Serum Alpha Amylase Level in Dental Caries of Adolescence. *Brazilian Dental Science*, 19(2), 40. <https://doi.org/10.14295/bds.2016.v19i2.1227>
- Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., & Sardo-Infirri, J. (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *International Dental Journal*, 32(3), 281–291.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Ajdaharian, J., Takesh, T., Anbarani, A., Ho, J., & Smith, P. W. (2017). Effects of a Novel Mouthwash on Dental Remineralization. *Dentistry*, 07(05).
<https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000432>
- Akkus, A., Karasik, D., & Roperto, R. (2017). Correlation between micro-hardness and mineral content in healthy human enamel. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(4), e569–e573. <https://doi.org/10.4317/jced.53345>
- al-Hashimi, I. (2001). The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 132(10), 1409-17; quiz 1460-1.
- Al-hashimi, I. (2007). Sjögren ' s syndrome : diagnosis and management. *Womens Health*, 3, 107–122.
- Alencar, C., Mendonça, F., Guerrini, L., Jordão, M., Oliveira, G., Honório, H., ... Rios, D. (2016). Effect of different salivary exposure times on the rehardening of acid-softened enamel. *Brazilian Oral Research*, 30(1), e104.
<https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0104>
- Aliko, A., Alushi, A., Tafaj, A., & Isufi, R. (2012). Evaluation of the clinical efficacy of Biotène Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Rheumatology International*, 32(9), 2877–2881.
<https://doi.org/10.1007/s00296-011-2085-6>
- Allen, F., & Locker, D. (2002). A modified short version of the oral health impact profile for assessing health-related quality of life in edentulous adults. *The International Journal of Prosthodontics*, 15(5), 446–450.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Alpöz, E., Güneri, P., Önder, G., Çankaya, H., Kabasakal, Y., & Köse, T. (2008). The efficacy of Xialine® in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clinical Oral Investigations*, 12(2), 165–172.

<https://doi.org/10.1007/s00784-007-0159-3>

Alzarea, B. K. (2016). Assessment and evaluation of quality of life (OHRQOL) of patients with dental implants using the oral health impact profile (OHIP-14) - A clinical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(4), ZC57-ZC60.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18575.7622>

Amaechi, B. T. T., Higham, S. M. M., Rosivall, L., Nyarasy, I., Addy, M., Mühlemann, H. R., & Neva, M. (2005). Dental erosion: Possible approaches to prevention and control. *Journal of Dentistry*, 33(3 SPEC. ISS.), 243–252.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.014>

Amaral, J. P. de A. R., Marques, D. N. da S., Thomson, W. M., Vinagre, A. R. R., & da Mata, A. D. S. P. (2018). Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5. *Gerodontology*, 35(1), 33–37.

<https://doi.org/10.1111/ger.12313>

Amaral, J., Sanches, C., Marques, D., Vaz Patto, J., Barcelos, F., & Mata, A. (2018). Validation of Oral Health Impact Profile-14 and its association with Hyposalivation in a Sjögren Syndrome Portuguese Population. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 43(2), 137–145.

Portuguesa, 43(2), 137–145.

Ambudkar, I. S. (2000). Regulation of calcium in salivary gland secretion. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine : An Official Publication of the American*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Association of Oral Biologists, 11(1), 4–25.

Ambudkar, I. S. (2014). Ca²⁺ signaling and regulation of fluid secretion in salivary gland acinar cells. *Cell Calcium*, 55(6), 297–305.

<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.02.009>

Anaya, J.-M., Delgado-Vega, A. M., & Castiblanco, J. (2006). Genetic Basis of Sjögren's Syndrome. How Strong is the Evidence? *Clinical and Developmental Immunology*, 13(2–4), 209–222. <https://doi.org/10.1080/17402520600876911>

Anderson, R. T., Aaronson, N. K., & Wilkin, D. (1993). Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 2(6), 369–395.

Anees, M., Malik, M. R., Abbasi, T., Nasir, Z., Hussain, Y., & Ibrahim, M. (2014). Demographic factors affecting quality of life of hemodialysis patients – Lahore, Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(5), 1123.

<https://doi.org/10.12669/PJMS.305.5239>

Anna Clark, L., & Watson, D. (1995). Constructing Validity: Basic Issues in Objective Scale Development. *Psychological Association September*, 7(3), 309–319.

Anneroth, G., Nordenram, G., & Bengtsson, S. (1980). Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 88(3), 214–218.

Aragona, P., Stilo, A., Ferreri, F., & Mobrìci, M. (2005). Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

syndrome patients. *Eye*, 19(5), 535–539. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701537>

Arnadóttir, I. B., Holbrook, W. P., Eggertsson, H., Gudmundsdóttir, H., Jonsson, S. H., Gudlaugsson, J. O., ... Agustsdóttir, H. (2010). Prevalence of dental erosion in children: a national survey. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 38(6), 521–526. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2010.00559.x>

Ashley, P., Di Iorio, A., Cole, E., Tanday, A., & Needleman, I. (2015). Oral health of elite athletes and association with performance: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 49(1), 14–19. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093617>

Attin, T. (2006). Methods for Assessment of Dental Erosion. In *Dental Erosion* (Vol. 20, pp. 152–172). Basel: KARGER. <https://doi.org/10.1159/000093361>

Attin, T., Becker, K., Hannig, C., Buchalla, W., & Hilgers, R. (2005). Method to Detect Minimal Amounts of Calcium Dissolved in Acidic Solutions. *Caries Research*, 39(5), 432–436. <https://doi.org/10.1159/000086852>

Attin, T., Meyer, K., Hellwig, E., Buchalla, W., & Lennon, A. M. (2003). Effect of mineral supplements to citric acid on enamel erosion. *Archives of Oral Biology*, 48(11), 753–759. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(03\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(03)00156-0)

Attin, T., & Wegehaupt, F. J. (2014). Impact of erosive conditions on tooth-colored restorative materials. *Dental Materials*, 30(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.07.017>

Azuma, N., Katada, Y., & Sano, H. (2018). Deterioration in saliva quality in patients with Sjögren's syndrome: impact of decrease in salivary epidermal growth factor

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

on the severity of intraoral manifestations. *Inflammation and Regeneration*, 38, 6. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0062-0>

Bae, K.-H., Kim, H.-D., Jung, S.-H., Park, D.-Y., Kim, J.-B., Paik, D.-I., & Chung, S.-C. (2007). Validation of the Korean version of the oral health impact profile among the Korean elderly. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 35(1), 73–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00331.x>

Bajaj, S., Prasad, S., Gupta, A., & Singh, V. B. (2012). Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(5), 777–779. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.100673>

Baker, O. J. (2016). Current trends in salivary gland tight junctions. *Tissue Barriers*, 4(3), e1162348. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1162348>

Baldini, C., Giusti, L., Bazzichi, L., Lucacchini, A., & Bombardieri, S. (2008). Proteomic analysis of the saliva: A clue for understanding primary from secondary Sjögren's syndrome? *Autoimmunity Reviews*, 7(3), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.002>

Banoczy, J., & Rugg-Gunn, A. (2013). Epidemiology and prevention of dental caries. *Acta Medica Academica*, 42(2), 105–107. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.78>

Barbour, M. E., & Shellis, R. P. (2007). An investigation using atomic force microscopy nanoindentation of dental enamel demineralization as a function of undissociated acid concentration and differential buffer capacity. *Physics in Medicine and Biology*, 52(4), 899–910. <https://doi.org/10.1088/0031->

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

9155/52/4/003

- Bardow, A., Moe, D., Nyvad, B., & Nauntofte, B. (2000). The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Archives of Oral Biology*, 45(1), 1–12.
- Baron, A., DeCarlo, A., & Featherstone, J. (1999). Functional aspects of the human salivary cystatins in the oral environment. *Oral Diseases*, 5(3), 234–240.
- Barone, F., Campos, J., Bowman, S., & Fisher, B. (2015). The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjögren's Syndrome. *Swiss Medical Weekly*, 145, w14168. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14168>
- Barrios, R., Bravo, M., Gil-Montoya, J. A., Martínez-Lara, I., García-Medina, B., & Tsakos, G. (2015). Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. *Health and Quality of Life Outcomes*, 13(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0201-5>
- Bartlett, D. (2005). The implication of laboratory research on tooth wear and erosion. *Oral Diseases*, 11(1), 3–6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01063.x>
- Bartlett, D. (2012). Summary of: Evaluation of the basic erosive wear examination (BEWE) for use in general dental practice. *British Dental Journal*, 213(3), 128–129. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2012.698>
- Bartlett, D., Ganss, C., & Lussi, A. (2008). Basic Erosive Wear Examination (BEWE): A new scoring system for scientific and clinical needs. *Clinical Oral Investigations*, 12(SUPPL.1), 65–68. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0181-5>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Batista, M. J., Lawrence, H. P., & Rosário de Sousa, M. da L. (2014). Impact of tooth loss related to number and position on oral health quality of life among adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0165-5>
- Beaton, D., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. (2007). Recommendations for the Cross-Cultural Adaptation of the DASH & QuickDASH Outcome Measures Contributors to this Document. *Institute for Work & Health*, 1(1), 1–45.
- Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186–3191.
- Beluci, M. L., & Genaro, K. F. (2016). Quality of life of individuals with cleft lip and palate pre- and post-surgical correction of dentofacial deformity. *Revista Da Escola de Enfermagem*, 50(2), 216–221. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000200006>
- Bernabé, E., de Oliveira, C. M., & Sheiham, A. (2008). Comparison of the discriminative ability of a generic and a condition-specific OHRQoL measure in adolescents with and without normative need for orthodontic treatment. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 64. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-64>
- Beroukas, D., Goodfellow, R., Hiscock, J., Jonsson, R., Gordon, T. P., & Waterman, S. A. (2002). Up-regulation of M3-Muscarinic Receptors in Labial Salivary Gland Acini in Primary Sjögren's Syndrome. *Laboratory Investigation*, 82(2), 203–210. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780412>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Bilhan, H., Geckili, O., Sulun, T., & Bilgin, T. (2011). A Quality-of-Life Comparison Between Self-Aligning and Ball Attachment Systems for 2-Implant–Retained Mandibular Overdentures. *Journal of Oral Implantology*, 37(sp1), 167–173. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-10-00070>
- Billings, M., Dye, B. A., Iafolla, T., Baer, A. N., Grisius, M., & Alevizos, I. (2016). Significance and Implications of Patient-reported Xerostomia in Sjögren's Syndrome: Findings From the National Institutes of Health Cohort. *EBioMedicine*, 12, 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.005>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1997). Cronbach's alpha. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7080), 572.
- Bookman, A. A. M., Shen, H., Cook, R. J., Bailey, D., McComb, R. J., Rutka, J. A., ... Caffery, B. (2011). Whole stimulated salivary flow: Correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis and Rheumatism*, 63(7), 2014–2020. <https://doi.org/10.1002/art.30295>
- Both, T., Dalm, V. A. S. H., van Hagen, P. M., & van Daele, P. L. A. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*, 14(3), 191–200. <https://doi.org/10.7150/ijms.17718>
- Bots, C. P., Brand, H. S., Veerman, E. C. I., Korevaar, J. C., Valentijn-Benz, M., Bezemer, P. D., ... Nieuw Amerongen, A. V. (2005). Chewing gum and a saliva

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

substitute alleviate thirst and xerostomia in patients on haemodialysis.

Nephrology Dialysis Transplantation, 20(3), 578–584.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfh675>

Bowman, S. J., Booth, D. A., Platts, R. G., & UK Sjögren's Interest Group. (2004).

Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatology*, 43(6), 758–764.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh170>

Brandtzaeg, P. (2007). Do Salivary Antibodies Reliably Reflect Both Mucosal and

Systemic Immunity? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1),

288–311. <https://doi.org/10.1196/annals.1384.012>

Brennan, D. S., & Spencer, A. (2004). Dimensions of oral health related quality of life

measured by EQ-5D+ and OHIP-14. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1),

35. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-35>

Brennan, M. T., Valerin, M. A., Napeñas, J. J., & Lockhart, P. B. (2005). Oral

manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dental Clinics of North*

America, 49(1), 127–141. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.07.006>

Brito-Zerón, P., Ramos-Casals, M., & EULAR-SS task force group. (2014).

Advances in the understanding and treatment of systemic complications in

Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(5), 520–527.

<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000096>

Broadbent, J. M., & Thomson, W. M. (2005). For debate: Problems with the DMF

index pertinent to dental caries data analysis. *Community Dentistry and Oral*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Epidemiology, 33(6), 400–409. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2005.00259.x>

Browne, D., Whelton, H., & O'Mullane, D. (2005). Fluoride metabolism and fluorosis. *Journal of Dentistry*, 33(3), 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.003>

Brun, J. G., Madland, T. M., & Jonsson, R. (2003). A prospective study of sicca symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 49(2), 187–192. <https://doi.org/10.1002/art.10999>

Brunstrom, J. M., Tribbeck, P. M., & MacRae, A. W. (2000). The role of mouth state in the termination of drinking behavior in humans. *Physiology & Behavior*, 68(4), 579–583.

Bryant, S., McLaughlin, K., Morgaine, K., & Drummond, B. (2011). Elite Athletes and Oral Health. *International Journal of Sports Medicine*, 32(09), 720–724. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277192>

Bulthuis, M. S., Jan Jager, D. H., & Brand, H. S. (2018). Relationship among perceived stress, xerostomia, and salivary flow rate in patients visiting a saliva clinic. *Clinical Oral Investigations*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2393-2>

Busato, I. M. S., Ignácio, S. A., Brancher, J. A., Grégio, A. M. T., Machado, M. Â. N., & Azevedo-Alanis, L. R. (2009). Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108(3), 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.05.005>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Cady, J. (2007). Nutritional Support During Radiotherapy for Head and Neck Cancer: The Role of Prophylactic Feeding Tube Placement. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(6), 875–880. <https://doi.org/10.1188/07.CJON.875-880>
- Câmara-Souza, M. B., de Figueredo, O. M. C., & Rodrigues Garcia, R. C. M. (2018). Association of sleep bruxism with oral health-related quality of life and sleep quality. *Clinical Oral Investigations*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2431-0>
- Carpenter, G., Cotroneo, E., Moazzez, R., Rojas-Serrano, M., Donaldson, N., Austin, R., ... Proctor, G. (2014). Composition of enamel pellicle from dental erosion patients. *Caries Research*, 48(5), 361–367. <https://doi.org/10.1159/000356973>
- Carvalho, T. S., Colon, P., Ganss, C., Huysmans, M. C., Lussi, A., Schlueter, N., ... Wiegand, A. (2015). Consensus report of the European Federation of Conservative Dentistry: erosive tooth wear—diagnosis and management. *Clinical Oral Investigations*. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1511-7>
- Catalán, M. A., Nakamoto, T., & Melvin, J. E. (2009). The salivary gland fluid secretion mechanism. *The Journal of Medical Investigation : JMI*, 56 Suppl, 192–196.
- Catalán, M. A., Peña-Munzenmayer, G., & Melvin, J. E. (2014). Ca²⁺-dependent K⁺ channels in exocrine salivary glands. *Cell Calcium*, 55(6), 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.01.005>
- Champey, J., Corruble, E., Gottenberg, J., Buhl, C., Meyer, T., Caudmont, C., ... Mariette, X. (2006). Quality of life and psychological status in patients with

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis & Rheumatism*, 55(3), 451–457. <https://doi.org/10.1002/art.21990>

Chang, W.-P., & Lin, C.-C. (2017). Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 29, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.05.008>

Cheaib, Z., & Lussi, A. (2011). Impact of Acquired Enamel Pellicle Modification on Initial Dental Erosion. *Caries Research*, 45(2), 107–112. <https://doi.org/10.1159/000324803>

Cheng, R., Yang, H., Shao, M., Hu, T., & Zhou, X. (2009). Dental erosion and severe tooth decay related to soft drinks: a case report and literature review. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 10(5), 395–399. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0820245>

Cheng, S. C. H., Wu, V. W. C., Kwong, D. L. W., & Ying, M. T. C. (2011). Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *The British Journal of Radiology*, 84(1001), 393–402. <https://doi.org/10.1259/bjr/66754762>

Christodoulou, M. I., Kapsogeorgou, E. K., & Moutsopoulos, H. M. (2010). Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 34(4), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.10.004>

Chuenarrom, C., Benjakul, P., & Daosodsai, P. (2009). Effect of indentation load and time on knoop and vickers microhardness tests for enamel and dentin. *Materials*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Research, 12(4), 473–476. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392009000400016>

Chunmuang, S., Jitpukdeebodindra, S., Chuenarrom, C., & Benjakul, P. (2007).

Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *Journal of Oral Science*, 49(4), 293–297.

Ciancio, S. G. (2004). Medications' impact on oral health. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 135(10), 1440-8; quiz 1468-9.

Cifuentes, M., Del Barrio-Díaz, P., & Vera-Kellet, C. (2018). Pilocarpine and Artificial Saliva for the Treatment of Xerostomia and Xerophthalmia of Sjögren's Syndrome: A double blind control trial. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.16442>

Cobb, B. L., Lessard, C. J., Harley, J. B., & Moser, K. L. (2008). Genes and Sjögren's syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 34(4), 847–68, vii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.003>

Copay, A. G., Subach, B. R., Glassman, S. D., Polly, D. W., & Schuler, T. C. (2007). Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *The Spine Journal*, 7(5), 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.01.008>

Corridore, D., Campus, G., Guerra, F., Ripari, F., Sale, S., & Ottolenghi, L. (2013). Validation of the Italian version of the Oral Health Impact Profile-14 (IOHIP-14). *Annali Di Stomatologia*, 4(3–4), 239–243.

Costa, M. ., Cádima, M., Artur, M., & Conceição, M. (2000). Estudo Nacional de Prevalência da Cárie Dentária na População Escolarizada. *D.-G.d. Saúde*,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Editor, 1(1), 44.

Cruz, M., Marques, D., Trindade, R., Lopes, M., Pereira, R., & Mata, A. (2014).

Efeitos dos estimulantes gustativos de secreção salivar e a sua libertação de flúor na saliva. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2013.12.135>

da Mata, A., da Silva Marques, D. N., Freitas, F., de Almeida Rato Amaral, J. P. J.,

Trindade, R., Barcelos, F., & Vaz Patto, J. M. (2012). Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory.

Oral Diseases, 18(3), 293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01879.x>

da Mata, A., da Silva Marques, D., Silveira, J., Marques, J., de Melo Campos Felino,

E., & Guilherme, N. (2009). Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Diseases*, 15(3),

220–228. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01513.x>

da Silva Marques, D. N., Da Mata, A. D. S. P., Patto, J. M. V., Barcelos, F. A. D., de

Almeida Rato Amaral, J. P., de Oliveira, M. C. M., & Ferreira, C. G. C. (2011).

Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjögren's syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 40(10), 785–792. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01038.x>

Pathology and Medicine, 40(10), 785–792. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01038.x>

0714.2011.01038.x

Dahl, K., Wang, N., Holst, D., & Öhrn, K. (2011). Oral health-related quality of life

among adults 68-77 years old in Nord-Trøndelag, Norway. *International*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Journal of Dental Hygiene, 9(1), 87–92. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2010.00445.x>

Davies, A. N. (2000). A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine*, 14(3), 197–203. <https://doi.org/10.1191/026921600672294077>

Dawes, C. (1972). Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *The Journal of Physiology*, 220(3), 529–545.

Dawes, C., & Kubieniec, K. (2004). The effects of prolonged gum chewing on salivary flow rate and composition. *Archives of Oral Biology*, 49(8), 665–669. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.02.007>

Dawes, C., O'Connor, A. M., & Aspen, J. M. (2000). The effect on human salivary flow rate of the temperature of a gustatory stimulus. *Archives of Oral Biology*, 45(11), 957–961.

Deinzer, R., Förster, P., Fuck, L., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., & Idel, H. (1999). Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(1), 1–8.

Delaleu, N., Jonsson, M. V., Appel, S., & Jonsson, R. (2008). New Concepts in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(4), 833–845. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.004>

Delecrode, T. R., Siqueira, W. L., Zaidan, F. C., Bellini, M. R., Leite, A. L., Xiao, Y., ... Buzalaf, M. A. R. (2015). Exposure to acids changes the proteomic of

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

acquired dentine pellicle. *Journal of Dentistry*, 43(5), 583–588.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.02.001>

Devlin, H., Bassiouny, M. A., & Boston, D. (2006). Hardness of enamel exposed to Coca-Cola^R and artificial saliva. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(1), 26–30.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2006.01533.x>

Dirix, P., Nuyts, S., & Van den Bogaert, W. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 107(11), 2525–2534.

<https://doi.org/10.1002/cncr.22302>

DiSabato-Mordarski, T., & Kleinberg, I. (1996). Measurement and comparison of the residual saliva on various oral mucosal and dentition surfaces in humans.

Archives of Oral Biology, 41(7), 655–665.

Dodds, M. W. J., Johnson, D. A., & Yeh, C.-K. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of Dentistry*, 33(3), 223–233.

Dogon, I. L., Amdur, B. H., & Bell, K. (1971). Observations on the diurnal variation of some inorganic constituents of human parotid saliva in smokers and non-

smokers. *Archives of Oral Biology*, 16(1), 95–105.

Donovan, T., & Swift, E. J. (2009). DENTAL EROSION. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 21(6), 359–364. [https://doi.org/10.1111/j.1708-](https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2009.00291.x)

[8240.2009.00291.x](https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2009.00291.x)

Dowd, F. J. (1999). Saliva and dental caries. *Dental Clinics of North America*, 43(4), 579–597.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Dugmore, C. R., & Rock, W. P. (2004). A multifactorial analysis of factors associated with dental erosion. *British Dental Journal*, 196(5), 283–286.
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4811041>
- Dundar, A., & Sengun, A. (2014). Dental approach to erosive tooth wear in gastroesophageal reflux disease. *African Health Sciences*, 14(2), 481–486.
<https://doi.org/10.4314/ahs.v14i2.28>
- Ekanayake, L., & Perera, I. (2003). Validation of a Sinhalese translation of the Oral Health Impact Profile-14 for use with older adults. *Gerodontology*, 20(2), 95–99.
- Eke, P. I., Wei, L., Borgnakke, W. S., Thornton-Evans, G., Zhang, X., Lu, H., ... Genco, R. J. (2016). Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000*, 72(1), 76–95. <https://doi.org/10.1111/prd.12145>
- Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2012). Saliva and the control of its secretion. *Dysphagia*, 39(1), 19–47. <https://doi.org/10.1007/174>
- Elad, S., Heisler, S., & Shalit, M. (2006). Saliva Secretion in Patients with Allergic Rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 141(3), 276–280.
<https://doi.org/10.1159/000095297>
- Elishoov, H., Wolff, A., Kravel, L. S., Shiperman, A., & Gorsky, M. (2008). Association between season and temperature and unstimulated parotid and submandibular/sublingual secretion rates. *Archives of Oral Biology*, 53(1), 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.08.002>
- Enger, T. B., Palm, Ø., Garen, T., Sandvik, L., & Jensen, J. L. (2011). Oral distress in primary Sjögren's syndrome: implications for health-related quality of life.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

European Journal of Oral Sciences, 119(6), 474–480.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2011.00891.x>

Epstein, J., Santo, R. M., & Guillemin, F. (2015). A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(4), 435–441.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.11.021>

Fábián, T. K., Hermann, P., Beck, A., Fejérdy, P., & Fábián, G. (2012). Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4295–4320.

<https://doi.org/10.3390/ijms13044295>

Fan, X., & Konold, T. R. (2010). Statistical Significance Versus Effect Size. In *International Encyclopedia of Education* (pp. 444–450). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044894-7.01368-3>

Farrokhi, F., & Vaezi, M. (2007). Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Diseases*, 13(4), 349–359.

<https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01380.x>

Farsi, N. M. A. (2007). Signs of oral dryness in relation to salivary flow rate, pH, buffering capacity and dry mouth complaints. *BMC Oral Health*, 7, 15.

<https://doi.org/10.1186/1472-6831-7-15>

Featherstone, J. D. B., & Lussi, A. (2006). Understanding the Chemistry of Dental Erosion. In *Dental Erosion* (Vol. 20, pp. 66–76). Basel: KARGER.

<https://doi.org/10.1159/000093351>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Femiano, F. (2004). Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva Stomatologica*, 53(9), 471–478.
- Fenoll-Palomares, C., Muñoz Montagud, J. V., Sanchiz, V., Herreros, B., Hernández, V., Mínguez, M., & Benages, A. (2004). Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas : Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 96(11), 773–783.
- Ferketich, S. (1991). Focus on psychometrics. Aspects of item analysis. *Research in Nursing & Health*, 14(2), 165–168. <https://doi.org/10.1002/nur.4770140211>
- Fernandes, M. J., Ruta, D. A., Ogden, G. R., Pitts, N. B., & Ogston, S. A. (2006). Assessing oral health-related quality of life in general dental practice in Scotland: validation of the OHIP-14. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 34(1), 53–62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2006.00254.x>
- Feu, D., de Oliveira, B. H., Palomares, N. B., Celeste, R. K., & Miguel, J. A. M. (2017). Oral health-related quality of life changes in patients with severe Class III malocclusion treated with the 2-jaw surgery-first approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 151(6), 1048–1057. <https://doi.org/10.1016/J.AJODO.2016.10.034>
- Field, J. C., Waterhouse, P. J., & German, M. J. (2017). The Early Erosive and Abrasive Challenge: A Profilometric, Electron Microscopic and Microhardness Study Using Human, Bovine and Ovine Enamel. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 25(2), 93–100.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

https://doi.org/10.1922/EJPRD_01660Field08

Field, J., Waterhouse, P., & German, M. (2010). Quantifying and qualifying surface changes on dental hard tissues in vitro. *Journal of Dentistry*, 38(3), 182–190.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.01.002>

Fleiss, J. L. (1999). *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118032923>

Flink, H., Bergdahl, M., Tegelberg, Å., Rosenblad, A., & Lagerlöf, F. (2008).

Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 36(6), 523–531. [https://doi.org/10.1111/j.1600-](https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00432.x)

[0528.2008.00432.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00432.x)

Foulks, G. N. (2003). The evolving treatment of dry eye. *Ophthalmology Clinics of North America*, 16(1), 29–35.

Fox, P. (2007). Autoimmune Diseases and Sjogren's Syndrome: An Autoimmune Exocrinopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 15–21.

<https://doi.org/10.1196/annals.1384.003>

Fox, P. C., Bowman, S. J., Segal, B., Vivino, F. B., Murukutla, N., Choueiri, K., ...

McLean, L. (2008). Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 139(12), 1592–1601.

Frenkel, E. S., & Ribbeck, K. (2015). Salivary mucins in host defense and disease prevention. *Journal of Oral Microbiology*, 7, 29759.

<https://doi.org/10.3402/JOM.V7.29759>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Fueki, K., Yoshida-Kohno, E., & Wakabayashi, N. (2017). Oral health-related quality of life in patients with non-metal clasp dentures: a randomised cross-over trial. *Journal of Oral Rehabilitation*, 44(5), 405–413.
<https://doi.org/10.1111/joor.12494>
- Fuentes-García, A., Lera, L., Sánchez, H., & Albala, C. (2013). Oral health-related quality of life of older people from three South American cities. *Gerodontology*, 30(1), 67–75. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00649.x>
- Fujita-Yoshigaki, J., Dohke, Y., Hara-Yokoyama, M., Furuyama, S., & Sugiya, H. (1998). Snare proteins essential for cyclic AMP-regulated exocytosis in salivary glands. *European Journal of Morphology*, 36 Suppl, 46–49.
- Gambon, D. L., Brand, H. S., & Nieuw Amerongen, A. V. (2009). The erosive potential of candy sprays. *British Dental Journal*, 206(10), E20; discussion 530-1. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.378>
- Gambon, D. L., Brand, H. S., & Nieuw Amerongen, A. van. (2007). [Acidic candies affect saliva secretion rates and oral fluid acidity]. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde*, 114(8), 330–334.
- Gandara, B. K., & Truelove, E. L. (1999). Diagnosis and management of dental erosion. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 1(1), 16–23.
- Ganss, C., Schlechtriemen, M., & Klimek, J. (1999). Dental erosions in subjects living on a raw food diet. *Caries Research*, 33(1), 74–80.
- García-Godoy, F., & Hicks, M. J. (2008). Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

demineralization and remineralization. *Journal of the American Dental Association* (1939), 139 Suppl, 25S–34S.

Geckili, O., Bilhan, H., & Bilgin, T. (2011). Impact of mandibular two-implant retained overdentures on life quality in a group of elderly Turkish edentulous patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(2), 233–236.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.11.027>

Geurtsen, W. (2000). Rapid general dental erosion by gas-chlorinated swimming pool water. Review of the literature and case report. *American Journal of Dentistry*, 13(6), 291–293.

Gilboe, I. M., Kvien, T. K., Uhlig, T., & Husby, G. (2001). Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(12), 1103–1109.
<https://doi.org/10.1136/ARD.60.12.1103>

Gilchrist, F., Santini, A., Harley, K., & Deery, C. (2007). The use of micro-Raman spectroscopy to differentiate between sound and eroded primary enamel. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17(4), 274–280.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2007.00824.x>

Gkavela, G., Kossioni, A., Lyrakos, G., Karkazis, H., & Volikas, K. (2015). Translation and preliminary validation of the Greek version of the Xerostomia Inventory in older people. *European Geriatric Medicine*, 6(3), 237–240.
<https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.03.010>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Gómez-Moreno, G., Cabrera-Ayala, M., Aguilar-Salvatierra, A., Guardia, J., Ramírez-Fernández, M. P., González-Jaranay, M., & Calvo-Guirado, J. L. (2014). Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized clinical trial. *Gerodontology*, 31(4), 274–280. <https://doi.org/10.1111/ger.12034>
- Gómez-Moreno, G., Guardia, J., Aguilar-Salvatierra, A., Cabrera-Ayala, M., Maté-Sánchez de-Val, J.-E., & Calvo-Guirado, J.-L. (2013). Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(1), e49-55.
- Gong, K., Mailloux, L., & Herzberg, M. C. (2000). Salivary film expresses a complex, macromolecular binding site for *Streptococcus sanguis*. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(12), 8970–8974. <https://doi.org/10.1074/JBC.275.12.8970>
- González-Cabezas, C. (2010). The Chemistry of Caries: Remineralization and Demineralization Events with Direct Clinical Relevance. *Dental Clinics of North America*, 54(3), 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.03.004>
- Gorr, S.-U., Venkatesh, S. G., & Darling, D. S. (2005). Parotid Secretory Granules: Crossroads of Secretory Pathways and Protein Storage. *Journal of Dental Research*, 84(6), 500–509. <https://doi.org/10.1177/154405910508400604>
- Goules, A. V., Tzioufas, A. G., & Moutsopoulos, H. M. (2014). Classification criteria of Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.013>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Goyal, S., Gupta, G., Thomas, B., Bhat, K. M., & Bhat, G. S. (2013). Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Industrial Psychiatry Journal*, 22(1), 4–11. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.123585>
- Grace, E. G., Sarlani, E., & Kaplan, S. (2004). Tooth erosion caused by chewing aspirin. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 135(7), 911–914.
- Gracia, L. H., Rees, G. D., Brown, A., & Fowler, C. E. (2010). An in vitro evaluation of a novel high fluoride daily mouthrinse using a combination of microindentation, 3D profilometry and DSIMS. *Journal of Dentistry*, 38, S12–S20. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(11\)70004-5](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(11)70004-5)
- Gray, H., & Lewis, W. (2000). *Anatomy of the human body*. Bartleby.com.
- Grenby, T. H. (1996). Methods of assessing erosion and erosive potential. *European Journal of Oral Sciences*, 104(2), 207–214. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1996.tb00069.x>
- Grossmann, S. de M. C., Teixeira, R., Oliveira, G. C. de, Gleber-Netto, F. O., Araújo, F. M. G., Araújo, F. M., & Carmo, M. A. V. do. (2010). Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. *Journal of Clinical Pathology*, 63(11), 1002–1007. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.080036>
- Grundmann, O., Mitchell, G. C., & Limesand, K. H. (2009). Sensitivity of Salivary Glands to Radiation: from Animal Models to Therapies. *Journal of Dental Research*, 88(10), 894–903. <https://doi.org/10.1177/0022034509343143>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 134(1), 61-9; quiz 118-9.
- Gupta, A., Epstein, J. B., & Sroussi, H. (2006). Hyposalivation in elderly patients. *Journal (Canadian Dental Association)*, 72(9), 841–846.
- Hahnel, S., Schwarz, S., Zeman, F., Schäfer, L., & Behr, M. (2014). Prevalence of xerostomia and hyposalivation and their association with quality of life in elderly patients in dependence on dental status and prosthetic rehabilitation: A pilot study. *Journal of Dentistry*, 42(6), 664–670.
- Hancock, J. T. (2017). *Cell signalling*. Oxford University Press.
- Hancock, P. J., Epstein, J. B., & Sadler, G. R. (2003). Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *Journal (Canadian Dental Association)*, 69(9), 585–590.
- Hand, A. R., Pathmanathan, D., & Field, R. B. (1999). Morphological features of the minor salivary glands. *Archives of Oral Biology*, 44 Suppl 1, S3-10.
- Hannig, C., Hannig, M., & Attin, T. (2005). Enzymes in the acquired enamel pellicle. *European Journal of Oral Sciences*, 113(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00180.x>
- Hannig, M. (1999). Ultrastructural investigation of pellicle morphogenesis at two different intraoral sites during a 24-h period. *Clinical Oral Investigations*, 3(2), 88–95.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Hannig, M., & Hannig, C. (2014). The Pellicle and Erosion. In *Monographs in oral science* (Vol. 25, pp. 206–214). <https://doi.org/10.1159/000360376>
- Hara, A. T., Ando, M., Cury, J. A., Serra, M. C., González-Cabezas, C., & Zero, D. T. (2005). Influence of the Organic Matrix on Root Dentine Erosion by Citric Acid. *Caries Research*, 39(2), 134–138. <https://doi.org/10.1159/000083159>
- Hara, A. T., Karlinsey, R. L., & Zero, D. T. (2008). Dentine remineralization by simulated saliva formulations with different Ca and Pi contents. *Caries Research*, 42(1), 51–56. <https://doi.org/10.1159/000111750>
- Hara, A. T., & Zero, D. T. (2006). Extrinsic Causes of Erosion: Biological Factors. In G. Whitford (Ed.), *Dental Erosion: From Diagnosis to Therapy* (pp. 88–100). Basel: KARGER.
- Hara, A. T., & Zero, D. T. (2008). Analysis of the erosive potential of calcium-containing acidic beverages. *European Journal of Oral Sciences*, 116(1), 60–65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00513.x>
- He, B., Huang, S., Jing, J., & Hao, Y. (2010a). Measurement of hydroxyapatite density and Knoop hardness in sound human enamel and a correlational analysis between them. *Archives of Oral Biology*, 55(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.12.005>
- He, B., Huang, S., Jing, J., & Hao, Y. (2010b). Measurement of hydroxyapatite density and Knoop hardness in sound human enamel and a correlational analysis between them. *Archives of Oral Biology*, 55(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.12.005>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- He, S. L., Wang, J. H., & Li, M. (2013). Validation of the Chinese version of the Summated Xerostomia Inventory (SXI). *Quality of Life Research*, 22(10), 2843–2847. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0420-y>
- Hector, M. P., & Linden, R. W. A. (1999). Reflexes of Salivary Secretion. In *Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion* (Vol. 11, pp. 196–217). Basel: KARGER. <https://doi.org/10.1159/000061114>
- Herkströter, F. M., Witjes, M., Ruben, J., & Arends, J. (1989). Time Dependency of Microhardness Indentations in Human and Bovine Dentine Compared with Human Enamel (Short Communication). *Caries Research*, 23(5), 342–344. <https://doi.org/10.1159/000261203>
- Herman, K., Czajczyńska-Waszkiewicz, A., Kowalczyk-Zajac, M., & Dobrzyński, M. (2011). Assessment of the influence of vegetarian diet on the occurrence of erosive and abrasive cavities in hard tooth tissues. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 65, 764–769.
- Hersey, S. J., & Perez, A. (1990). Permeable Cell Models in Stimulus-Secretion Coupling. *Annual Review of Physiology*, 52(1), 345–361. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.52.030190.002021>
- Heurich, E., Beyer, M., Jandt, K. D., Reichert, J., Herold, V., Schnabelrauch, M., & Sigusch, B. W. (2010). Quantification of dental erosion-A comparison of stylus profilometry and confocal laser scanning microscopy (CLSM). *Dental Materials*, 26(4), 326–336. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.12.001>
- Hinkle, D. E., Wiersma, W., & Jurs, S. G. (2003). *Applied statistics for the behavioral*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

sciences. Houghton Mifflin.

Holmberg, K. V, & Hoffman, M. P. (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monographs in Oral Science*, 24, 1–13.

<https://doi.org/10.1159/000358776>

Holsinger, C., & Bui, D. (2007). Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands. In *Salivary Glands Disorders* (pp. 1–16). Springer Berlin Heidelberg.

https://doi.org/10.1007/978-3-540-47072-4_1

Hooper, S., West, N. . X., Sharif, N., Smith, S., North, M., De'Ath, J., ... Addy, M.

(2004). A comparison of enamel erosion by a new sports drink compared to two proprietary products: A controlled, crossover study in situ. *Journal of Dentistry*,

32(7), 541–545. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.05.002>

Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian*

Dental Journal, 55(3), 238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1834->

7819.2010.01229.x

Horswill, C., Stofan, J., Horn, M., Eddy, D., & Murray, R. (2006). Effect of Exercise and Fluid Consumption on Salivary Flow and pH. *International Journal of Sports*

Medicine, 27(6), 500–504. <https://doi.org/10.1055/s-2005-865779>

Howell, G., West, L., Jenkins, C., Lineberry, B., Yokum, D., & Rockhold, R. (2005). In

vivo antimuscarinic actions of the third generation antihistaminergic agent,

desloratadine. *BMC Pharmacology*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2210->

5-13

Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: Normal composition,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169.

<https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>

Hunter, M. L., Hughes, J. A., Parker, D. M., West, N. X., Newcombe, R. G., & Addy, M. (2003). Development of low erosive carbonated fruit drinks. 1. Evaluation of two experimental orange drinks in vitro and in situ. *Journal of Dentistry*, 31(4), 253–260. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(03\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(03)00044-7)

Hunter, T. M., Boytsov, N. N., Zhang, X., Schroeder, K., Michaud, K., & Araujo, A. B. (2017). Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatology International*, 37(9), 1551–1557. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>

Ialongo, C. (2016). Understanding the effect size and its measures. *Biochemia Medica*, 26(2), 150–163. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.015>

Ihalin, R., Loimaranta, V., & Tenovu, J. (2006). Origin, structure, and biological activities of peroxidases in human saliva. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 445(2), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.07.004>

Ikebe, K., Matsuda, K., Morii, K., Wada, M., Hazeyama, T., Nokubi, T., & Ettinger, R. L. (2007). Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(2), 216–222. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.12.001>

Irani, F. C., Wassall, R. R., & Preshaw, P. M. (2015). Impact of periodontal status on oral health-related quality of life in patients with and without type 2 diabetes.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Journal of Dentistry, 43(5), 506–511. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.03.001>

Isaksson, H., Birkhed, D., Wendt, L.-K., Alm, A., Nilsson, M., & Koch, G. (2014).

Prevalence of dental erosion and association with lifestyle factors in Swedish 20-year olds. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72(6), 448–457.

<https://doi.org/10.3109/00016357.2013.859727>

Ishikawa, Y., Cho, G., Yuan, Z., Skowronski, M. T., Pan, Y., & Ishida, H. (2006).

Water channels and zymogen granules in salivary glands. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100(5), 495–512.

Islas-Granillo, H., Borges-Yañez, S. A., Medina-Solís, C. E., Galan-Vidal, C. A.,

Navarrete-Hernández, J. J., Escoffié-Ramirez, M., & Maupomé, G. (2014).

Salivary Parameters (Salivary Flow, pH and Buffering Capacity) in Stimulated Saliva of Mexican Elders 60 Years Old and Older. *The West Indian Medical Journal*, 63(7), 758–765. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.036>

Jääskeläinen, S. K., & Woda, A. (2017). Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*,

37(7), 627–647. <https://doi.org/10.1177/0333102417694883>

Jaeggi, T., & Lussi, A. (2014). Prevalence, incidence and distribution of erosion.

Monographs in Oral Science, 25, 55–73. <https://doi.org/10.1159/000360973>

Jager, D. H. J., Vieira, A. M., Ligtenberg, A. J. M., Bronkhorst, E., Huysmans, M. C.

D. N. J. M., & Vissink, A. (2011). Effect of Salivary Factors on the Susceptibility of Hydroxyapatite to Early Erosion. *Caries Research*, 45(6), 532–537.

<https://doi.org/10.1159/000331938>

Jarvinen, V. K., Rytomaa, I. I., & Heinonen, O. P. (1991). Risk Factors in Dental

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Erosion. *Journal of Dental Research*, 70(6), 942–947.

<https://doi.org/10.1177/00220345910700060601>

Jensdottir, T., Holbrook, P., Nauntofte, B., Buchwald, C., & Bardow, A. (2006).

Immediate erosive potential of cola drinks and orange juices. *Journal of Dental Research*, 85(3), 226–230. <https://doi.org/10.1177/154405910608500304>

Jensdottir, T., Nauntofte, B., Buchwald, C., & Bardow, A. (2005). Effects of Sucking

Acidic Candy on Whole-Mouth Saliva Composition. *Caries Research*, 39(6), 468–474. <https://doi.org/10.1159/000088181>

Jensdottir, T., Nauntofte, B., Buchwald, C., Hansen, H. S., & Bardow, A. (2006).

Effects of sucking acidic candies on saliva in unilaterally irradiated pharyngeal cancer patients. *Oral Oncology*, 42(3), 317–322.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.08.009>

Jensen, H. I., Plesner, K., Kvorning, N., Krogh, B. L., & Kimper-Karl, A. (2016).

Associations between demographics and health-related quality of life for chronic non-malignant pain patients treated at a multidisciplinary pain centre: a cohort study. *International Journal for Quality in Health Care*, 28(1), 86–91.

<https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv108>

Jensen, J. L., Bergem, H. O., Gilboe, I. M., Husby, G., & Axéll, T. (1999). Oral and

ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 28(7), 317–322.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Jenssen, H., & Hancock, R. (2009). Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*, 91(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.015>
- Johansson, A.-K., Lingström, P., & Birkhed, D. (2002). Comparison of factors potentially related to the occurrence of dental erosion in high- and low-erosion groups. *European Journal of Oral Sciences*, 110(3), 204–211.
- Johansson, A.-K., Omar, R., Carlsson, G. E., & Johansson, A. (2012). Dental Erosion and Its Growing Importance in Clinical Practice: From Past to Present. *International Journal of Dentistry*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/632907>
- John, M. T., Miglioretti, D. L., LeResche, L., Koepsell, T. D., Hujoel, P., & Micheelis, W. (2006). German short forms of the Oral Health Impact Profile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 34(4), 277–288. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2006.00279.x>
- John, M. T., Patrick, D. L., & Slade, G. D. (2002). The German version of the Oral Health Impact Profile - translation and psychometric properties. *European Journal of Oral Sciences*, 110(6), 425–433. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.21363.x>
- Johnstone, P. A., Peng, Y. P., May, B. C., Inouye, W. S., & Niemtzwow, R. C. (2001). Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50(2), 353–357.
- Jonsson, R., Nginau, E., Szyszko, E., & Brokstad, K. A. (2007). Role of B cells in

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Sjögren's syndrome--from benign lymphoproliferation to overt malignancy.

Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library, 12, 2159–2170.

Jonsson, R., Theander, E., Sjöström, B., Brokstad, K., & Henriksson, G. (2013).

Autoantibodies Present Before Symptom Onset in Primary Sjögren Syndrome.

JAMA, 310(17), 1854. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278448>

Jonsson, R., Vogelsang, P., Volchenkov, R., Espinosa, A., Wahren-Herlenius, M., &

Appel, S. (2011). The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters*, 141(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.06.007>

Joshi, M., Joshi, N., Kathariya, R., Angadi, P., & Raikar, S. (2016). Techniques to

Evaluate Dental Erosion: A Systematic Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(10), ZE01-ZE07.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17996.8634>

Kagami, H., Hiramatsu, Y., Hishida, S., Okazaki, Y., Horie, K., Oda, Y., & Ueda, M.

(2000). Salivary Growth Factors in Health and Disease. *Advances in Dental Research*, 14(1), 99–102. <https://doi.org/10.1177/08959374000140011601>

Kaidonis, J. A. (2008). Tooth wear: the view of the anthropologist. *Clinical Oral*

Investigations, 12(S1), 21–26. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0154-8>

Kariyawasam, A. P., & Dawes, C. (2005). A circannual rhythm in unstimulated

salivary flow rate when the ambient temperature varies by only about 2 degrees C. *Archives of Oral Biology*, 50(10), 919–922.

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2005.03.001>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Kassan, S. S., & Moutsopoulos, H. (2004). Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 164(12), 1275. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275>
- Kaur, T., Tripathi, T., Rai, P., & Kanase, A. (2017). SEM Evaluation of Enamel Surface Changes and Enamel Microhardness around Orthodontic Brackets after Application of CO₂ Laser, Er,Cr:YSGG Laser and Fluoride Varnish: An In vivo Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 11(9), ZC59-ZC63. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/30292.10603>
- Kawedia, J. D., Nieman, M. L., Boivin, G. P., Melvin, J. E., Kikuchi, K.-I., Hand, A. R., ... Menon, A. G. (2007). Interaction between transcellular and paracellular water transport pathways through Aquaporin 5 and the tight junction complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(9), 3621–3626. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608384104>
- Khalifa, N., Allen, P. F., Abu-bakr, N. H., & Abdel-Rahman, M. E. (2013). Psychometric properties and performance of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14s-ar) among Sudanese adults. *Journal of Oral Science*, 55(2), 123–132.
- Kitasako, Y., Moritsuka, M., Foxton, R. M., Ikeda, M., Tagami, J., & Nomura, S. (2005). Simplified and quantitative saliva buffer capacity test using a hand-held pH meter. *American Journal of Dentistry*, 18(3), 147–150.
- Kivelä, J., Parkkila, S., Parkkila, A. K., & Rajaniemi, H. (1999). A low concentration of carbonic anhydrase isoenzyme VI in whole saliva is associated with caries

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

prevalence. *Caries Research*, 33(3), 178–184. <https://doi.org/16514>

Kokosi, M., Riemer, E. C., & Highland, K. B. (2010). Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*, 31(3), 489–500.

<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.007>

Kroese, F. G., Abdulahad, W. H., Haacke, E., Bos, N. A., Vissink, A., & Bootsma, H. (2014). B-cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(4), 483–499.

<https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.891439>

Kurabayashi, H., Kaneko, A., Sekiya, R., Karakida, K., Sasaki, M., Nakatogawa, N., ... Sakamoto, H. (2011). Identification of oral bacteria by 16S rRNA gene analysis in elderly persons requiring nursing care. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(1), 40–44. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0181-2>

Kushnir, D., Zusman, S. P., & Robinson, P. G. (2004). Validation of a Hebrew version of the Oral Health Impact Profile 14. *Journal of Public Health Dentistry*, 64(2), 71–75.

Lahti, S., Suominen-Taipale, L., & Hausen, H. (2008). Oral health impacts among adults in Finland: competing effects of age, number of teeth, and removable dentures. *European Journal of Oral Sciences*, 116(3), 260–266.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00540.x>

Lajer, C., Buchwald, C., Nauntofte, B., Specht, L., Bardow, A., & Jensdottir, T. (2009). Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 93(3),

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

534–538. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.028>

Larsson, P., List, T., Lundström, I., Marcusson, A., & Ohrbach, R. (2004). Reliability and validity of a Swedish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-S). *Acta Odontologica Scandinavica*, *62*(3), 147–152.
<https://doi.org/10.1080/00016350410001496>

Lawal, F. B., Taiwo, J. O., & Arowojolu, M. O. (2014). How Valid are the Psychometric Properties of the Oral Health Impact Profile-14 Measure in Adult Dental Patients in Ibadan, Nigeria? *Ethiopian Journal of Health Sciences*, *24*(3), 235.

Leblanc, V., & Cox, M. A. A. (2017). Interpretation of the point-biserial correlation coefficient in the context of a school examination, *13*(1).
<https://doi.org/10.20982/tqmp.13.1.p046>

Lee, J., Koh, J. H., Kwok, S.-K., & Park, S.-H. (2016). Translation and Validation of a Korean Version of the Xerostomia Inventory in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Korean Medical Science*, *31*(5), 724–728.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.5.724>

Lee, M. G., Ohana, E., Park, H. W., Yang, D., & Muallem, S. (2012). Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion. *Physiological Reviews*, *92*(1), 39–74.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2011>

Lendenmann, U., Grogan, J., & Oppenheim, F. G. (2000). Saliva and Dental Pellicle — A Review. *Adv Dent Res*, *14*, 22–28.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Lendenmann, U., Grogan, J., & Oppenheim, F. G. (2000). Saliva and Dental Pellicle- A Review. *Advances in Dental Research*, 14(1), 22–28.
<https://doi.org/10.1177/08959374000140010301>
- León, S., Bravo-Cavicchioli, D., Correa-Beltrán, G., & Giacaman, R. A. (2014). Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. *BMC Oral Health*, 14(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-95>
- Lesaffre, E., Mwalili, S. M., & Declerck, D. (2004). Analysis of Caries Experience Taking Inter-observer Bias and Variability into Account. *Journal of Dental Research*, 83(12), 951–955. <https://doi.org/10.1177/154405910408301212>
- Levine, M., & Martin. (2011). Susceptibility to dental caries and the salivary proline-rich proteins. *International Journal of Dentistry*, 2011, 953412.
<https://doi.org/10.1155/2011/953412>
- Lie, M. A., Loos, B. G., Henskens, Y. M., Timmerman, M. F., Veerman, E. C., van der Velden, U., & van der Weijden, G. A. (2001). Salivary cystatin activity and cystatin C in natural and experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(10), 979–984.
- Lin, C.-S., Wu, C.-Y., Wu, S.-Y., Chuang, K.-H., Lin, H.-H., Cheng, D.-H., & Lo, W.-L. (2017). Age- and sex-related differences in masseter size and its role in oral functions. *The Journal of the American Dental Association*, 148(9), 644–653.
<https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.03.001>
- Lippert, F., & Lynch, R. J. M. (2014). Comparison of Knoop and Vickers surface

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

microhardness and transverse microradiography for the study of early caries lesion formation in human and bovine enamel. *Archives of Oral Biology*, 59(7), 704–710. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2014.04.005>

Lippert, F., Parker, D. M., & Jandt, K. D. (2004). In vitro demineralization/remineralization cycles at human tooth enamel surfaces investigated by AFM and nanoindentation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 280(2), 442–448. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.08.016>

Locker, D. (1995). Xerostomia in older adults: a longitudinal study. *Gerodontology*, 12(1), 18–25.

Locker, D., & Allen, P. (2002). Developing short-form measures of oral health-related quality of life. *Journal of Public Health Dentistry*, 62(1), 13–20.

Locker, D., Matear, D., Stephens, M., & Jokovic, A. (2002). Oral health-related quality of life of a population of medically compromised elderly people. *Community Dental Health*, 19(2), 90–97.

Loesche, W. J., Bromberg, J., Terpenning, M. S., Bretz, W. A., Dominguez, B. L., Grossman, N. S., & Langmore, S. E. (1995). Xerostomia, Xerogenic Medications and Food Avoidances in Selected Geriatric Groups. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(4), 401–407. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb05815.x>

Lopes, G. C., Vieira, L. C., Araújo, E., Bruggmann, T., Zucco, J., & Oliveira, G. (2011). Effect of dentin age and acid etching time on dentin bonding. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 13(2), 139–145.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

<https://doi.org/10.3290/j.jad.a19028>

López-Frías, F. J., Castellanos-Cosano, L., Martín-González, J., Llamas-Carreras, J. M., & Segura-Egea, J. J. (2012). Clinical measurement of tooth wear: Tooth wear indices. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(1), e48-53.
<https://doi.org/10.4317/jced.50592>

Lopez -Jornet, P., Lucero Berdugo, M., Fernandez-Pujante, A., C, C. F., Lavella C, Z., A, P.-F., ... Silvestre, F. J. (2016). Sleep quality in patients with xerostomia: a prospective and randomized case-control study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(3), 224–228. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1099730>

Lussi, A. (2006). Erosive tooth wear: Diagnosis, risk factors and prevention. *American Journal of Dentistry*, 19(6), 319–325.

Lussi, A. (2006). Erosive Tooth Wear – A Multifactorial Condition of Growing Concern and Increasing Knowledge. In *Dental Erosion* (Vol. 20, pp. 1–8). Basel: KARGER. <https://doi.org/10.1159/000093343>

Lussi, A., & Carvalho, T. S. (2015). Analyses of the Erosive Effect of Dietary Substances and Medications on Deciduous Teeth. *PLOS ONE*, 10(12), e0143957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143957>

Lussi, A., & Ganss, C. (2014). Erosive tooth wear : from diagnosis to therapy. In *Volume 20 of Monographs in oral science* (p. 284).

Lussi, A., Ganss, C., & Lussi A. (2006). Dental erosion. From diagnosis to therapy. *Monographs in Oral Science Vol 20*, 20(1), 284.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Lussi, A., & Jaeggi, T. (2006). Occupation and sports. *Monographs in Oral Science*, 20, 106–111. <https://doi.org/10.1159/000093357>
- Lussi, A., & Jaeggi, T. (2008). Erosion--diagnosis and risk factors. *Clinical Oral Investigations*, 12 Suppl 1(Suppl 1), S5-13. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0179-z>
- Lussi, A., Jaeggi, T., & Jaeggi-Schärer, S. (1995). Prediction of the erosive potential of some beverages. *Caries Research*, 29(5), 349–354.
- Lussi, A., Megert, B., Peter Shellis, R., & Wang, X. (2012). Analysis of the erosive effect of different dietary substances and medications. *British Journal of Nutrition*, 107(02), 252–262. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002820>
- Lussi, A., Portmann, P., & Burhop, B. (1998). Erosion on abraded dental hard tissues by acid lozenges: an in situ study. *Clinical Oral Investigations*, 1(4), 191–194. <https://doi.org/10.1007/s007840050032>
- Lussi, A., Schaffner, M., Hotz, P., & Suter, P. (1991). Dental erosion in a population of Swiss adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 19(5), 286–290.
- Lynch, R. J. M., Navada, R., & Walia, R. (2004). Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralisation and remineralisation of enamel; role of fluoride toothpastes. *International Dental Journal*, 54(5 Suppl 1), 304–309.
- Mackay, F., & Schneider, P. (2009). Cracking the BAFF code. *Nature Reviews Immunology*, 9(7), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nri2572>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Mackie, D. A., & Pangborn, R. M. (1990). Mastication and its influence on human salivary flow and alpha-amylase secretion. *Physiology & Behavior*, 47(3), 593–595.
- Mafla, A. C., Cerón-Bastidas, X. A., Muñoz-Ceballos, M. E., Vallejo-Bravo, D. C., & Fajardo-Santacruz, M. C. (2017). Prevalence and Extrinsic Risk Factors for Dental Erosion in Adolescents. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 41(2), 102–111. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-41.2.102>
- Magalhães, A. C., Wiegand, A., Rios, D., Buzalaf, M. A. R., & Lussi, A. (2011). Fluoride in Dental Erosion (pp. 158–170). <https://doi.org/10.1159/000325167>
- Magalhães, A. C., Wiegand, A., Rios, D., Honório, H. M., & Buzalaf, M. A. R. (2009). Insights into preventive measures for dental erosion. *Journal of Applied Oral Science : Revista FOB*, 17(2), 75–86. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572009000200002>
- Maganur, P., Satish, V., Prabhakar, A. R., & Namineni, S. (2015). Effect of Soft Drinks and Fresh Fruit Juice on Surface Roughness of Commonly used Restorative Materials. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 8(1), 1–5. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1274>
- Mahoney, E., Beattie, J., Swain, M., & Kilpatrick, N. (2003). Preliminary in vitro assessment of erosive potential using the ultra-micro-indentation system. *Caries Research*, 37(3), 218–224. <https://doi.org/70448>
- Maia, E., Baratieri, L. N., Andrada, M. A. C. de, Monteiro, S., & Vieira, L. C. C. (2008). The influence of two home-applied bleaching agents on enamel

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

microhardness: An in situ study. *Journal of Dentistry*, 36(1), 2–7.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.09.011>

Makhija, S. K., Gilbert, G. H., Boykin, M. J., Litaker, M. S., Allman, R. M., Baker, P. S., ... Ritchie, C. S. (2006). The Relationship Between Sociodemographic Factors and Oral Health-Related Quality of Life in Dentate and Edentulous Community-Dwelling Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(11), 1701–1712. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00923.x>

Malouf, J. G., Aragon, C., Henson, B. S., Eisbruch, A., & Ship, J. A. (2003). Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. *Cancer Detection and Prevention*, 27(4), 305–310.

Mamta, S., Udit, S., Gk, B., Rajesh, P., & Sk, A. (2013). Oral fluid: Biochemical Composition and Functions: A Review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 27(14), 508–514.

Manarte, P., Manso, M. C., Souza, D., Frias-Bulhosa, J., & Gago, S. (2009). Dental erosion in alcoholic patients under addiction rehabilitation therapy. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 14(8), e376-83.

Mandel, L. (2005). Dental erosion due to wine consumption. *Journal of the American Dental Association* (1939), 136(1), 71–75.

Marsh, P., & Pflugfelder, S. C. (1999). Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*, 106(4), 811–816. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90171-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90171-9)

Mattes, R. D. (1997). Physiologic responses to sensory stimulation by food:

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

nutritional implications. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(4), 406–413. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(97\)00101-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(97)00101-6)

McHorney, C. A., & Tarlov, A. R. (1995). Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 4(4), 293–307.

Medicine, I. of. (2009). *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*. Washington, D.C.: National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/12648>

Meiners, P. M., & Vissink, A. (2014). *Biological therapy in Sjögren's syndrome : outcomes and evaluation*. Rijksuniversiteit Groningen.

Mellberg, J. R. (1992). Hard-tissue substrates for evaluation of cariogenic and anti-cariogenic activity in situ. *Journal of Dental Research*, 71 Spec No, 913–919.

Melvin, J. E., Yule, D., Shuttleworth, T., & Begenisich, T. (2005). Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annual Review of Physiology*, 67(1), 445–469.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.041703.084745>

Menzies, S., O'Shea, F., Galvin, S., & Wynne, B. (2017). Oral manifestations of lupus. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1622-z>

Mese, H., & Matsuo, R. (2007). Salivary secretion , taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34, 711–723. <https://doi.org/10.1111/j.1365->

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

2842.2007.01794.x

- Mesquita-Guimarães, K., Borsatto, C., Rodrigues-Júnior, M., Serra, A., & Campos, M. (2015). Effect of foods and drinks on primary tooth enamel after erosive challenge with hydrochloric acid. *Brazilian Oral Research*, 29(1), 2–2.
<https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0096>
- Meurman, J. H., & Frank, R. M. (1991). Scanning electron microscopic study of the effect of salivary pellicle on enamel erosion. *Caries Research*, 25(1), 1–6.
- Meurman, J. H., Härkönen, M., Näveri, H., Koskinen, J., Torkko, H., Rytömaa, I., ... Turunen, R. (1990). Experimental sports drinks with minimal dental erosion effect. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 98(2), 120–128.
- Meurman, J. H., & Vesterinen, M. (2000). Wine, alcohol, and oral health, with special emphasis on dental erosion. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 31(10), 729–733.
- Middel, B., & van Sonderen, E. (2002). Statistical significant change versus relevant or important change in (quasi) experimental design: some conceptual and methodological problems in estimating magnitude of intervention-related change in health services research. *International Journal of Integrated Care*, 2, e15.
- Millward, A., Shaw, L., Harrington, E., & Smith, A. J. (1997). Continuous monitoring of salivary flow rate and pH at the surface of the dentition following consumption of acidic beverages. *Caries Research*, 31(1), 44–49.
- Min, J. H., Kwon, H. K., & Kim, B. II. (2015). Prevention of dental erosion of a sports drink by nano-sized hydroxyapatite *in situ* study. *International Journal of*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Paediatric Dentistry, 25(1), 61–69. <https://doi.org/10.1111/ipd.12101>

Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., & Lahor-Soler, E. (2009). Ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA) related necrotising ulcerative gingivitis. *BMJ Case Reports*, 2009, bcr0620080290. <https://doi.org/10.1136/bcr.06.2008.0290>

Mistry, M., Zhu, S., Moazzez, R., Donaldson, N., & Bartlett, D. W. (2015). Effect of Model Variables on in vitro Erosion. *Caries Research*, 49(5), 508–514. <https://doi.org/10.1159/000438725>

Mitsias, D. I., Tzioufas, A. G., Veiopoulou, C., Zintzaras, E., Tassios, I. K., Kogopoulou, O., ... Thyphronitis, G. (2002). The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 128(3), 562–568.

Moerman, R. V., Bootsma, H., Kroese, F. G. M., & Vissink, A. (2013). Sjögren's Syndrome in Older Patients. *Drugs & Aging*, 30(3), 137–153. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0050-7>

Mohammed, A. (2014). Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci*, 14(3), 736–742. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i3.33>

Molaasadolah, F., Eskandarion, S., Ehsani, A., & Sanginan, M. (2017). In Vitro Evaluation of Enamel Microhardness after Application of Two Types of Fluoride Varnish. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 11(8), ZC64-ZC66. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/30121.10412>

Molania, T., Alimohammadi, M., Akha, O., Mousavi, J., Razvini, R., & Salehi, M.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

(2017). The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electron Physician*, 9(11), 5814–5819.
<https://doi.org/10.19082/5814>

Montero, J., Macedo, C., López-Valverde, A., & Bravo, M. (2012). Validation of the oral health impact profile (OHIP-20sp) for Spanish edentulous patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(3), e469-76.

Moretto, G., Pupo, Y., Bueno, A., & Araujo, F. (2015). Prosthetic Rehabilitation of a Patient With Gastroesophageal Reflux Disease: Five-Year Follow-up. *Operative Dentistry*, 41(2), 132–137. <https://doi.org/10.2341/14-297-O>

Moritsuka, M., Kitasako, Y., Burrow, M. F., Ikeda, M., Tagami, J., & Nomura, S. (2006). Quantitative assessment for stimulated saliva flow rate and buffering capacity in relation to different ages. *Journal of Dentistry*, 34(9), 716–720.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2006.01.004>

Mortazavi, H., Baharvand, M., Movahhedian, A., Mohammadi, M., & Khodadoust, A. (2014). Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(4), 503–510.
<https://doi.org/10.4103/2141-9248.139284>

Moslemi, M., Sattari, M., Kooshki, F., Fotuhi, F., Modarresi, N., Khalili Sadrabad, Z., & Shadkar, M. S. (2015). Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 9(2), 109–114.
<https://doi.org/10.15171/joddd.2015.022>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Moss, S. J. (1998). Dental erosion. *International Dental Journal*, 48(6), 529–539.
- Motallebnejad, M., Mehdizadeh, S., Najafi, N., & Sayyadi, F. (2015). The evaluation of oral health-related factors on the quality of life of the elderly in Babol. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(3), 313–317. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.161867>
- Mukaka, M. M. (2012). Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal : The Journal of Medical Association of Malawi*, 24(3), 69–71.
- Mulic, A., Tveit, A. B., Songe, D., Sivertsen, H., & Skaare, A. B. (2012). Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. *BMC Oral Health*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-8>
- Murakami, C., Bönecker, M., Corrêa, M. S. N. P., Mendes, F. M., & Rodrigues, C. R. M. D. (2009). Effect of fluoride varnish and gel on dental erosion in primary and permanent teeth. *Archives of Oral Biology*, 54(11), 997–1001. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.08.003>
- Murakami, Y., Xu, T., Helmerhorst, E. J., Ori, G., Troxler, R. F., Lally, E. T., & Oppenheim, F. G. (2002). Inhibitory effect of synthetic histatin 5 on leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(3), 143–149. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302X.2002.170302.x>
- Murariu, A., Hanganu, C., & Assistant, D. M. D. (2009). Oral Health and Quality of Life Among 45-to 64-year-old Patients Attending a Clinic in Iasi, Romania. *Oral*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Health and Dental Management in the Black Sea Countries, 8(2), 7–11.

Murray Thomson, W., Chalmers, J. M., John Spencer, A., Slade, G. D., & Carter, K.

D. (2006). A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*, 23(4), 205–213. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2006.00135.x>

Nagler, R. M., & Hershkovich, O. (2005). Age-related changes in unstimulated

salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging Clinical and Experimental Research*, 17(5), 358–366. <https://doi.org/10.1007/BF03324623>

Nanci, A., & Ten Cate, A. R. (Arnold R. (2013). *Ten Cate's oral histology :*

development, structure, and function. Elsevier.

Napeñas, J. J., Brennan, M. T., & Fox, P. C. (2009, July 29). Diagnosis and

treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*.

<https://doi.org/10.1007/s10266-008-0099-7>

Närhi, T. O. (1994). Prevalence of Subjective Feelings of Dry Mouth in the Elderly.

Journal of Dental Research, 73(1), 20–25.

<https://doi.org/10.1177/00220345940730010301>

Nathwani, N. S., & Gallagher, J. E. (2008). Methadone: dental risks and preventive

action. *Dental Update*, 35(8), 542–544, 547–548.

Naumova, E. A., Sandulescu, T., Bochnig, C., Khatib, P. Al, Lee, W.-K., Zimmer, S.,

& Arnold, W. H. (2015). Dynamic changes in saliva after acute mental stress.

Scientific Reports, 4(1), 4884. <https://doi.org/10.1038/srep04884>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Navabi, N., Nakhaee, N., & Mirzadeh, A. (2010). Validation of a Persian Version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). *Iranian Journal of Public Health, 39*(4), 135–139.
- Navazesh, M. (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences, 694*, 72–77.
- Navazesh, M., & Christensen, C. M. (1982). A Comparison of Whole Mouth Resting and Stimulated Salivary Measurement Procedures. *Journal of Dental Research, 61*(10), 1158–1162. <https://doi.org/10.1177/00220345820610100901>
- Navazesh, M., & Kumar, S. K. S. (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Journal of the American Dental Association (1939), 139 Suppl*, 35S–40S.
- Nederfors, T., Nauntofte, B., & Twetman, S. (2004). Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Archives of Oral Biology, 49*(7), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.01.007>
- Needleman, I., Ashley, P., Petrie, A., Fortune, F., Turner, W., Jones, J., ... Porter, S. (2013). Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study: Table 1. *British Journal of Sports Medicine, 47*(16), 1054–1058. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092891>
- Neverlien, P. O. (1994). Dental anxiety, optimism-pessimism, and dental experience from childhood to adolescence. *Community Dentistry and Oral Epidemiology, 22*(4), 263–268.

- Nezos, A., & Mavragani, C. P. (2015). Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *Journal of Immunology Research*, 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/754825>
- Ngo, D. Y. J., Thomson, W. M., Nolan, A., & Ferguson, S. (2016a). The lived experience of Sjögren's Syndrome. *BMC Oral Health*, 16, 7. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0165-4>
- Ngo, D. Y. J., Thomson, W. M., Nolan, A., & Ferguson, S. (2016b). The lived experience of Sjögren's Syndrome. *BMC Oral Health*, 16, 7. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0165-4>
- Nguyen, N. P., Vos, P., Karlsson, U., Nguyen, P., Dutta, S., Lemanski, C., ... Sallah, S. (2007). Quality of Life following Chemoradiation and Postoperative Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *ORL*, 69(5), 271–276. <https://doi.org/10.1159/000103870>
- Niklander, S., Veas, L., Barrera, C., Fuentes, F., Chiappini, G., & Marshall, M. (2017). Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian Oral Research*, 31(0), e14. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0014>
- Nokta, M. (2008). Oral manifestations associated with HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 5(1), 5–12.
- Offord, D., Mathieson, G., Kingsford, N., Matthys, C., Glibert, M., & De Bruyn, H. (2017). Peri-implant health, clinical outcome and patient-centred outcomes of implant-supported overdentures in the mandible and the maxilla. *BDJ Open*, 3,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

17017. <https://doi.org/10.1038/bdjopen.2017.17>

Okoje, V. N., Obiechina, A. E., & Aken'Ova, Y. A. (2006). Orofacial lesions in 126 newly diagnosed HIV/AIDS patients seen at the University College Hospital, Ibadan. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 35(1), 97–101.

Oliveira, B. H., & Nadanovsky, P. (2005). Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 33(4), 307–314. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2005.00225.x>

Oliveira, G. C. B., Oliveira, G. M. S., Ritter, A. V., Heymann, H. O., Swift, E. J., & Yamauchi, M. (2012). Influence of tooth age and etching time on the microtensile bond strengths of adhesive systems to dentin. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 14(3), 229–234. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a22423>

Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>

Olsson, H., & Axéll, T. (1991). Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethylcellulose. *European Journal of Oral Sciences*, 99(4), 316–319. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1991.tb01034.x>

Oppenheim, F. G., Salih, E., Siqueira, W. L., Zhang, W., & Helmerhorst, E. J. (2007). Salivary Proteome and Its Genetic Polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 22–50. <https://doi.org/10.1196/annals.1384.030>

Osailan, S. M., Pramanik, R., Shirlaw, P., Proctor, G. B., & Challacombe, S. J.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

(2012). Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(5), 597–603.

<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.009>

Ostrowska, A., Szymański, W., Kołodziejczyk, Ł., & Bołtacz-Rzepkowska, E. (2016).

Evaluation of the Erosive Potential of Selected Isotonic Drinks: In Vitro Studies.

Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw

Medical University, 25(6), 1313–1319.

Owens, B. M., & Kitchens, M. (2007). The erosive potential of soft drinks on enamel

surface substrate: an in vitro scanning electron microscopy investigation. *The*

Journal of Contemporary Dental Practice, 8(7), 11–20.

Özhayat, E. (2013). Influence of negative affectivity and self-esteem on the oral

health related quality of life in patients receiving oral rehabilitation. *Health and*

Quality of Life Outcomes, 11(1), 178. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-178>

Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M.-C., Aime, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., ...

Fadool, D. A. (2012). Olfaction Under Metabolic Influences. *Chemical Senses*,

37(9), 769–797. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs059>

Pandey, P., Reddy, N. V., Rao, V. A. P., Saxena, A., & Chaudhary, C. P. (2015).

Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein

content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age

and gender. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(Suppl 1), S65-71.

<https://doi.org/10.4103/0976-237X.152943>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Pangborn, R. M., Witherly, S. A., & Jones, F. (1979). Parotid and Whole-Mouth Secretion in Response to Viewing, Handling, and Sniffing Food. *Perception*, 8(3). <https://doi.org/10.1068/p080339>
- Papagiannopoulou, V., Oulis, C. J., Papaioannou, W., Antonogeorgos, G., & Yfantopoulos, J. (2012). Validation of a Greek version of the oral health impact profile (OHIP-14) for use among adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-7>
- Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 247–255. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47399>
- 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.
- Perea, C., Suárez-García, M.-J., Del Río, J., Torres-Lagares, D., Montero, J., & Castillo-Oyagüe, R. (2013). Oral health-related quality of life in complete denture wearers depending on their socio-demographic background, prosthetic-related factors and clinical condition. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(3), e371-80. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.18648>
- Peres, J. C., Rouquette, J. L., Miočević, O., Warner, M. C., Slowey, P. D., & Shirtcliff, E. A. (2015). New techniques for augmenting saliva collection: bacon rules and lozenge drools. *Clinical Therapeutics*, 37(3). <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.015>
- Petersen, P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31 Suppl 1, 3–23.

Peutzfeldt, A., Jaeggi, T., & Lussi, A. (2014). Restorative Therapy of Erosive Lesions. In *Monographs in oral science* (Vol. 25, pp. 253–261).
<https://doi.org/10.1159/000360562>

Peutzfeldt, A., Koch, T., Ganss, C., Flury, S., & Lussi, A. (2014). Effect of tin–chloride pretreatment on bond strength of two adhesive systems to dentin. *Clinical Oral Investigations*, 18(2), 535–543. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0975-6>

Phelan, J., & Rees, J. (2003). The erosive potential of some herbal teas. *Journal of Dentistry*, 31(4), 241–246.

Piccininni, P. M., & Fasel, R. (2005). Sports dentistry and the olympic games. *Journal of the California Dental Association*, 33(6), 471–483.

Pigozzo, M. N., Cruz Laganá, D., Nakakuki De Campos, T., Cecilia, M., & Yamada, M. (2008). A importância dos índices em pesquisa clínica odontológica: uma revisão da literatura the importance of odontological clinical research indices: a literature review. *Revista de Odontologia Da Universidade Cidade de São Paulo*, 20(3), 280–287.

Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2014). Salivary Secretion: Mechanism and Neural Regulation. In *Monographs in oral science* (Vol. 24, pp. 14–29).
<https://doi.org/10.1159/000358781>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Proctor, G., & Carpenter, G. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience*, 133(1), 3–18.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2006.10.006>
- Queiroz, C. S., Hayacibara, M. F., Tabchoury, C. P. M., Marcondes, F. K., & Cury, J. A. (2002). Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. *European Journal of Oral Sciences*, 110(5), 337–340.
- Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., Cervera, R., Rosas, J., Trejo, O., de la Red, G., ... Weisman, M. H. (2001). Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine*, 80(1), 1–8. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1971.03180390021005>
- Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M. T., Gil, A., del Pino-Montes, J., ... GEMESS Study Group. (2008). Primary Sjögren Syndrome in Spain. *Medicine*, 87(4), 210–219. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>
- Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., & Font, J. (2005). Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(3), 347–354. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.025676>
- Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Stone, J. H., Sisó, A., & Bosch, X. (2010). Treatment of Primary Sjögren Syndrome. *JAMA*, 304(4), 452.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014>
- Ranjitkar, S., Kaidonis, J. A., & Smales, R. J. (2012). Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. *International Journal of Dentistry*, 2012, 479850.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

<https://doi.org/10.1155/2012/479850>

Ranjitkar, S., Turan, A., Mann, C., Gully, G. A., Marsman, M., Edwards, S., ...

Townsend, G. C. (2017). Surface-Sensitive Microwear Texture Analysis of Attrition and Erosion. *Journal of Dental Research*, 96(3), 300–307.

<https://doi.org/10.1177/0022034516680585>

Rasmussen, A., Ice, J. A., Li, H., Grundahl, K., Kelly, J. A., Radfar, L., ... Sivils, K. L.

M. (2014). Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 31–38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203845>

Ravaghi, V., Farrahi-Avval, N., Locker, D., & Underwood, M. (2010). Validation of the Persian short version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). *Oral Health & Preventive Dentistry*, 8(3), 229–235.

Rebelo, M. A. B., Cardoso, E. M., Robinson, P. G., & Vettore, M. V. (2016).

Demographics, social position, dental status and oral health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 25(7), 1735–1742. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1209-y>

Rees, J., Loyn, T., & McAndrew, R. (2005). The acidic and erosive potential of five sports drinks. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 13(4), 186–190.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Reissmann, D. R., Sierwald, I., Heydecke, G., & John, M. T. (2013). Interpreting one oral health impact profile point. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 12.

<https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-12>

Ren, Y. (2011). Dental Erosion: Etiology, Diagnosis and Prevention. *Dental Hygenist*, 75–84.

Reiner-Sitar, K., Petricević, N., Celebić, A., & Marion, L. (2008). Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of oral health impact profile questionnaires. *Croatian Medical Journal*, 49(4), 536–544.

<https://doi.org/10.3325/CMJ.2008.4.536>

Revicki, D., Hays, R. D., Cella, D., & Sloan, J. (2008). Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(2), 102–109.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.03.012>

Reznik, D. A. (2005). Oral manifestations of HIV disease. *Topics in HIV Medicine : A Publication of the International AIDS Society, USA*, 13(5), 143–148.

Riley, P., Glenny, A.-M., Hua, F., & Worthington, H. V. (2017). Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD012744.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012744>

Rissin, L., House, J. E., Conway, C., Loftus, E. R., & Chauncey, H. H. (1979). Effect of age and removable partial dentures on gingivitis and periodontal disease. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 42(2), 217–223. <https://doi.org/10.1016/0022->

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

3913(79)90178-1

- Robb, N. D., & Smith, B. G. (1990). Prevalence of pathological tooth wear in patients with chronic alcoholism. *British Dental Journal*, 169(11), 367–369.
- Robinson, P. G., Gibson, B., Khan, F. A., & Birnbaum, W. (2003). Validity of two oral health-related quality of life measures. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31(2), 90–99.
- Rodriguez, J. M., Curtis, R. V., & Bartlett, D. W. (2009). Surface roughness of impression materials and dental stones scanned by non-contacting laser profilometry. *Dental Materials*, 25(4), 500–505.
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.10.003>
- Rosan, B., & Lamont, R. J. (2000). Dental plaque formation. *Microbes and Infection*, 2(13), 1599–1607. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01316-2](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01316-2)
- Ruhl, S. (2012). The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function. *Expert Review of Proteomics*, 9(1), 85–96.
<https://doi.org/10.1586/epr.11.80>
- Rusthen, S., Young, A., Herlofson, B. B., Aqrawi, L. A., Rykke, M., Hove, L. H., ... Singh, P. B. (2017). Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *European Journal of Oral Sciences*, 125(4), 265–271. <https://doi.org/10.1111/eos.12358>
- Rytömaa, I., Järvinen, V., Kanerva, R., & Heinonen, O. P. (1998). Bulimia and tooth erosion. *Acta Odontologica Scandinavica*, 56(1), 36–40.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Said, H., & Mohammed, H. (2013). Effect of Chewing Gum on Xerostomia, Thirst and Interdialytic Weight Gain in Patients on Hemodialysis. *Life Science Journal* *Life Sci. J*, 21010(2), 1767–1777.
- Saini-Chohan, H. K., & Hatch, G. M. (2009). Biological actions and metabolism of currently used pharmacological agents for the treatment of congestive heart failure. *Current Drug Metabolism*, 10(3), 206–219.
- Sakoolnamarka, R., Burrow, M. F., Prawer, S., & Tyas, M. J. (2005). Raman spectroscopic study of noncarious cervical lesions. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University*, 93(1), 35–40. <https://doi.org/10.1007/s10266-005-0052-y>
- Saksena, R., Bartlett, D. W., & Smith, B. G. (1999). The role of saliva in regurgitation erosion. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 7(4), 121–124.
- Salas, M. M. S., Nascimento, G. G., Vargas-Ferreira, F., Tarquinio, S. B. C., Huysmans, M. C. D. N. J. M., & Demarco, F. F. (2015). Diet influenced tooth erosion prevalence in children and adolescents: Results of a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Dentistry*, 43(8), 865–875. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.05.012>
- Sall, K., Stevenson, O. D., Mundorf, T. K., & Reis, B. L. (2000). Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, 107(4), 631–639.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Samuel, S., & Rubinstein, C. (2001). Microhardness of Enamel Restored with Fluoride and Non-Fluoride Releasing Dental Materials. *Braz Dent J*, 12(1), 35–38.
- Sancakli, H. S., Austin, R., Al-Saqabi, F., Moazzez, R., & Bartlett, D. (2015). The influence of varnish and high fluoride on erosion and abrasion in a laboratory investigation. *Aust Dent J*. <https://doi.org/10.1111/adj.12271>
- Sanders, A. E., Slade, G. D., Lim, S., & Reisine, S. T. (2009). Impact of oral disease on quality of life in the US and Australian populations. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 37(2), 171–181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00457.x>
- Saub, R., Locker, D., & Allison, P. (2005). Derivation and validation of the short version of the Malaysian Oral Health Impact Profile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 33(5), 378–383. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2005.00242.x>
- Saxena, S., Carlson, D., Billington, R., & WHOQOL Group. World Health Organisation Quality Of Life. (2001). The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 10(8), 711–721.
- Scaramucci, T., Hara, A. T., Zero, D. T., Ferreira, S. S., Aoki, I. V., & Sobral, M. A. P. (2011). Development of an orange juice surrogate for the study of dental erosion. *Brazilian Dental Journal*, 22(6), 473–478. <https://doi.org/S0103->

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

64402011000600006 [pii]

- Schlueter, N., Hara, A., Shellis, R. P., & Ganss, C. (2011). Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. *Caries Research, 45 Suppl 1*, 13–23. <https://doi.org/10.1159/000326819>
- Schlueter, N., Peutzfeldt, A., Ganss, C., & Lussi, A. (2013). Does tin pre-treatment enhance the bond strength of adhesive systems to enamel? *Journal of Dentistry, 41(7)*, 642–652. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.03.009>
- Schoofs, N. (2001). Seeing the glass half full: Living with Sjogren's Syndrome. *Journal of Professional Nursing, 17(4)*, 194–202. <https://doi.org/10.1053/jpnu.2001.24863>
- Schrøder, S. A., Homøe, P., Wagner, N., & Bardow, A. (2017). Does saliva composition affect the formation of sialolithiasis? *The Journal of Laryngology & Otology, 131(02)*, 162–167. <https://doi.org/10.1017/S002221511600966X>
- Schwendicke, F., Felstehausen, G., Carey, C., Dörfer, C., & Carvalho, C. (2014). Comparison of Four Methods to Assess Erosive Substance Loss of Dentin. *PLoS ONE, 9(9)*, e108064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108064>
- Seror, R., Ravaud, P., Bowman, S. J., Baron, G., Tzioufas, A., Theander, E., ... EULAR Sjögren's Task Force. (2010). EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases, 69(6)*, 1103–1109. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110619>
- Serrano, C., Fariña, M. P., Pérez, C., Fernández, M., Forman, K., & Carrasco, M.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- (2015). Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology*, 33(4), 1–7. <https://doi.org/10.1111/ger.12196>
- Shafik, A., El-Sibai, O., Shafik, A. A., & Mostafa, R. (2005). Effect of topical esophageal acidification on salivary secretion: identification of the mechanism of action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(12), 1935–1939. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.04005.x>
- Shellis, R. P., Ganss, C., Ren, Y., Zero, D. T., & Lussi, A. (2011). Methodology and models in erosion research: Discussion and conclusions. *Caries Research*, 45(SUPPL. 1), 69–77. <https://doi.org/10.1159/000325971>
- Shiboski, S. C., Shiboski, C. H., Criswell, L. A., Baer, A. N., Challacombe, S., Lanfranchi, H., ... Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. (2012). American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 475–487.
- Shimizu, A., Yamamoto, T., Nakashima, S., Nikaido, T., Sugawara, T., & Momoi, Y. (2015). Measurement of surface hardness of primary carious lesions in extracted human enamel —Measurement of Knoop hardness using Cariotester—. *Dental Materials Journal*, 34(2), 252–256. <https://doi.org/10.4012/dmj.2014-282>
- Silveira, J. M., Longelin, S., Mata, A. D., & Carvalho, M. L. (2012). Identification of oxygen in dental enamel following tooth bleaching using confocal micro Raman

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*, 43(8), 1089–1093.

<https://doi.org/10.1002/jrs.3153>

Siviero, M., Teixeira, M. J., Siqueira, J. T. T. de, & Siqueira, S. R. D. T. de. (2011).

Central mechanisms in burning mouth syndrome involving the olfactory nerve: a preliminary study. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 66(3), 509–512.

<https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000300026>

Skene, L. (2002). Ownership of human tissue and the law. *Nature Reviews*.

Genetics, 3(2), 145–148. <https://doi.org/10.1038/nrg725>

Skoskiewicz-Malinowska, K., Kaczmarek, U., Zietek, M., & Malicka, B. (2015).

Validation of the Polish version of the oral health impact profile-14. *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, 24(1), 129–137. <https://doi.org/10.17219/acem/35476>

Slade, G. D. (1997). Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(4), 284–290.

Slade, G. D., & Spencer, A. J. (1994). Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dental Health*, 11(1), 3–11.

Sladek, C. D., & Song, Z. (2012). Diverse Roles of G-Protein Coupled Receptors in the Regulation of Neurohypophyseal Hormone Secretion. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 554–565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02268.x>

Slining, M. M., Mathias, K. C., & Popkin, B. M. (2013). Trends in Food and Beverage Sources among US Children and Adolescents: 1989-2010. *Journal of the*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Academy of Nutrition and Dietetics, 113(12), 1683–1694.

<https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.06.001>

Slusanschi, O., Moraru, R., Garneata, L., Mircescu, G., Cuculescu, M., & Preoteasa, E. (2013). Validation of a Romanian version of the short form of the oral health impact profile (OHIP-14) for use in an urban adult population. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 11(3), 235–242. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a30166>

Smith, B. G., & Knight, J. K. (1984). An index for measuring the wear of teeth. *British Dental Journal*, 156(12), 435–438.

Smith, C. H., Boland, B., Daureeawoo, Y., Donaldson, E., Small, K., & Tuomainen, J. (2013). Effect of Aging on Stimulated Salivary Flow in Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(5), 805–808. <https://doi.org/10.1111/jgs.12219>

Sonesson, M. (2011). On minor salivary gland secretion in children, adolescents and adults. *Swedish Dental Journal. Supplement*, (215), 9–64.

Sousa, V. D., & Rojjanasrirat, W. (2011). Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17(2), 268–274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01434.x>

Sreebny, L. M. (2000). Saliva in health and disease: an appraisal and update. *International Dental Journal*, 50(3), 140–161.

Stack, K. M., & Papas, A. S. (2001). Xerostomia: Etiology and Clinical Management. *Nutrition in Clinical Care*, 4(1), 15–21. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5408.2001.00103.x>

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Standring, S. (2008). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*.

Stewart, C. M., Berg, K. M., Cha, S., & Reeves, W. H. (2008). Salivary dysfunction and quality of life in Sjögren syndrome: a critical oral-systemic connection.

Journal of the American Dental Association (1939), 139(3), 291-9; quiz 358-9.

Streckfus, C., Bigler, L., & O'Bryan, T. (2002). Aging and salivary cytokine concentrations as predictors of whole saliva flow rates among women: a preliminary study. *Gerontology*, 48(5), 282–288. <https://doi.org/65250>

Streiner, D. L. (2003). Starting at the Beginning: An Introduction to Coefficient Alpha and Internal Consistency. *Journal of Personality Assessment*, 80(1), 99–103.

https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001_18

Strömbeck, B., Ekdahl, C., Manthorpe, R., Wikström, I., & Jacobsson, L. (2000).

Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36.

Scandinavian Journal of Rheumatology, 29(1), 20–28.

Strużycka, I., Lussi, A., Bogusławska-Kapala, A., & Rusyan, E. (2016). Prevalence of erosive lesions with respect to risk factors in a young adult population in

Poland—a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 1–7.

<https://doi.org/10.1007/s00784-016-2012-z>

Stubbs, M., Chan, J., Kwan, A., So, J., Barchynsky, U., Rassouli-Rahsti, M., ...

Bennick, A. (1998). Encoding of human basic and glycosylated proline-rich proteins by the PRB gene complex and proteolytic processing of their precursor proteins. *Archives of Oral Biology*, 43(10), 753–770.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

- Sun, X., Ban, J., Sha, X., Wang, W., Jiao, Y., Wang, W., ... Chen, J. (2015). Effect of Er,Cr:YSGG Laser at Different Output Powers on the Micromorphology and the Bond Property of Non-Carious Sclerotic Dentin to Resin Composites. *PloS One*, 10(11), e0142311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142311>
- Szysko, E. A., Brokstad, K. A., Oijordsbakken, G., Jonsson, M. V, Jonsson, R., & Skarstein, K. (2011). Salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients express factors vital for plasma cell survival. *Arthritis Research & Therapy*, 13(1), R2. <https://doi.org/10.1186/ar3220>
- Tantbirojn, D., Huang, A., Ericson, M. D., & Poolthong, S. (2008). Change in surface hardness of enamel by a cola drink and a CPP-ACP paste. *Journal of Dentistry*, 36(1), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.10.008>
- Tashbayev, B., Rusthen, S., Young, A., Herlofson, B. B., Hove, L. H., Singh, P. B., ... Jensen, J. L. (2017). Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Scientific Reports*, 7(1), 10761. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10809-w>
- Tavakol, M., & Dennick, R. (2011). Making sense of Cronbach's alpha. *International Journal of Medical Education*, 2, 53–55. <https://doi.org/10.5116/ijme.4dfb.8dfd>
- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2004). Resin bonding to cervical sclerotic dentin: a review. *Journal of Dentistry*, 32(3), 173–196. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2003.10.009>
- Tehrani, M. H. A., Ghafournia, M., Samimi, P., Savabi, O., Parisay, I., Askari, N., & Abtahi, S.-H. (2011). Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

phosphate and acidulated phosphate fluoride gel on erosive enamel wear.

Dental Research Journal, 8(Suppl 1), S64-70.

Teixeira, M. F. N., Martins, A. B., Celeste, R. K., Hugo, F. N., & Hilgert, J. B. (2015).

Association between resilience and quality of life related to oral health in the elderly. *Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology*, 18(1), 220–233. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010017>

Tenovuo, J. (2002). Antimicrobial Agents in Saliva—Protection for the Whole Body.

Journal of Dental Research, 81(12), 807–809.

<https://doi.org/10.1177/154405910208101202>

Tenovuo, J., Hurme, T., Ahola, A., Svedberg, C., Ostela, I., Lenander-lumikari, M., &

Neva, M. (2008). Release of cariostatic agents from a new buffering fluoride- and xylitol-containing lozenge to human whole saliva in vivo. *Journal of Oral Rehabilitation*, 24(5), 325–331. [https://doi.org/10.1111/j.1365-](https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1997.tb00335.x)

2842.1997.tb00335.x

Tensing, E. K., Solovieva, S. A., Tervahartiala, T., Nordström, D. C., Laine, M.,

Niissalo, S., & Konttinen, Y. T. (2001). Fatigue and health profile in sicca syndrome of Sjögren's and non-Sjögren's syndrome origin. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(3), 313–316.

Tenuta, L. M. A., & Cury, J. A. (2010). Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian Oral*

Research, 24 Suppl 1, 9–17.

Theander, E., Henriksson, G., Ljungberg, O., Mandl, T., Manthorpe, R., &

Jacobsson, L. T. H. (2006). Lymphoma and other malignancies in primary

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(6), 796–803.

<https://doi.org/10.1136/ard.2005.041186>

Thomas, S. S., Mallia, R. J., Jose, M., & Subhash, N. (2008). Investigation of in vitro dental erosion by optical techniques. *Lasers in Medical Science*, 23(3), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0489-z>

Thomson, W. M. (2007). Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology*, 24(1), 30–35. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2007.00137.x>

Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Williams, S. M. (1999). The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dental Health*, 16(1), 12–17.

Thomson, W. M., Williams, S. M., Spencer, A., & Williams, S. (2000). Further testing of the xerostomia inventory. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(1), 46–50. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(00\)80013-X](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(00)80013-X)

Thomson, W., van der Putten, G.-J., de Baat, C., Ikebe, K., Matsuda, K., Enoki, K., ... Ling, G. (2011). Shortening the Xerostomia Inventory. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(3), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.024>

Thorbert-Mros, S., Cassel, B., & Berglundh, T. (2017). Age of onset of disease in subjects with severe periodontitis: A 9- to 34-year retrospective study. *Journal of*

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Clinical Periodontology, 44(8), 778–783. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12757>

Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Frame, D., Fuchs, H. J., Gwede, C. K., ...

Zilberberg, M. D. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 66(3), 253–262.

Tsakos, G., Allen, P. F., Steele, J. G., & Locker, D. (2012). Interpreting oral health-related quality of life data. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 40(3), 193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00651.x>

Tsakos, G., Bernabé, E., D’Aiuto, F., Pikhart, H., Tonetti, M., Sheiham, A., & Donos, N. (2010). Assessing the minimally important difference in the Oral Impact on Daily Performances index in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(10), 903–909. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01583.x>

Tschope, P., Wolgin, M., Pischon, N., & Kielbassa, A. M. (2010). Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 41(4), 321–333.

Turner, M. (2016). Hyposalivation and Xerostomia. *Dental Clinics of North America*, 60(2), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.11.003>

Turner, M., & Ship, J. A. (2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 138 Suppl,

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

15S–20S.

Turner, R. J., & Sugiya, H. (2002). Understanding salivary fluid and protein secretion.

Oral Diseases, 8(1), 3–11. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.10815.x>

Turssi, C. P., Messias, D. F., Corona, S. M., & Serra, M. C. (2010). Viability of using enamel and dentin from bovine origin as a substitute for human counterparts in an intraoral erosion model. *Brazilian Dental Journal*, 21(4), 332–336.

<https://doi.org/10.1590/S0103-64402010000400008>

Uhlig, T., Kvien, T. K., Jensen, J. L., & Axéll, T. (1999). Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis.

Annals of the Rheumatic Diseases, 58(7), 415–422.

<https://doi.org/10.1136/ARD.58.7.415>

Urquhart, D., & Fowler, C. E. (2006). Review of the use of polymers in saliva

substitutes for symptomatic relief of xerostomia. *The Journal of Clinical Dentistry*, 17(2), 29–33.

van der Meulen, M. J., John, M. T., Naeije, M., & Lobbezoo, F. (2008). The Dutch version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-NL): Translation, reliability and construct validity. *BMC Oral Health*, 8(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-8-11>

van der Putten, G.-J. 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.

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

<https://doi.org/10.1007/s00784-010-0382-1>

van Gils, T., Bouma, G., Bontkes, H. J., Mulder, C. J. J., & Brand, H. S. (2017). Self-reported oral health and xerostomia in adult patients with celiac disease versus a comparison group. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(2), 152–156. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.475>

Vasconcelos, A. C. U., Soares, M. S. M., Almeida, P. C., & Soares, T. C. (2010). Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients. *Journal of Oral Science*, 52(2), 293–298.

Vaziri, B., Vahedi, M., Mortazavi, H., Abdollahzadeh, S., & Hajilooi, M. (2010). Evaluation of salivary glucose, IgA and flow rate in diabetic patients: a case-control study. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 7(1), 13–18.

Villa, A., Connell, C. L., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 45–51. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76282>

Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D., Lynge Pedersen, A., ... Proctor, G. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365–382. <https://doi.org/10.1111/odi.12402>

Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., ... European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–558.

<https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>

Vitali, C., Palombi, G., & Cataleta, P. (2010). Treating Sjögren's Syndrome: Insights for the Clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2(3), 155–166. <https://doi.org/10.1177/1759720X10363246>

Vongsavan, K., Surarit, R., & Rirattanapong, P. (2014). The combined effect of xylitol and fluoride in varnish on bovine teeth surface microhardness. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 45(2), 505–510.

Wang, P., Lin, H. C., Chen, J. H., & Liang, H. Y. (2010). The prevalence of dental erosion and associated risk factors in 12-13-year-old school children in Southern China. *BMC Public Health*, 10(1), 478. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-478>

Wang, Y.-L., Chang, H.-H., Chiang, Y.-C., Lin, C.-H., & Lin, C.-P. (2018). Strontium ion can significantly decrease enamel demineralization and prevent the enamel surface hardness loss in acidic environment. *Journal of the Formosan Medical Association*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.001>

Wang, Z., Li, W., Hong, X., Su, J.-Z., Hua, H., Peng, X., ... Yu, G.-Y. (2016). Minor salivary glands function is decreased in hyposalivation-related diseases. *Archives of Oral Biology*, 69, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.05.012>

Wentworth, P., McDunn, J. E., Wentworth, A. D., Takeuchi, C., Nieva, J., Jones, T., ... Lerner, R. A. (2002). Evidence for Antibody-Catalyzed Ozone Formation in

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Bacterial Killing and Inflammation. *Science*, 298(5601), 2195–2199.

<https://doi.org/10.1126/science.1077642>

West, N. X., Davies, M., & Amaechi, B. T. (2011). In vitro and in situ Erosion Models for Evaluating Tooth Substance Loss. *Caries Research*, 45(s1), 43–52.

<https://doi.org/10.1159/000325945>

Westerman, G. H., Ellis, R. W., Latta, M. A., & Powell, M. G. L. (2003). An In Vitro Study of Enamel Surface Microhardness Following Argon Laser Irradiation and Acidulated Phosphate Fluoride Treatment. *Pediatric Dentistry* –, 255.

Weusmann, J., Mahmoodi, B., Azaripour, A., Kordsmeyer, K., Walter, C., & Willershausen, B. (2015). Epidemiological investigation of caries prevalence in first grade school children in Rhineland-Palatinate, Germany. *Head & Face Medicine*, 11, 33. <https://doi.org/10.1186/s13005-015-0091-8>

Willumsen, T., Fjaera, B., & Eide, H. (2010). Oral health-related quality of life in patients receiving home-care nursing: associations with aspects of dental status and xerostomia. *Gerodontology*, 27(4), 251–257. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2009.00344.x>

Wolff, M., & Kleinberg, I. (1998). Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators. *Archives of Oral Biology*, 43(6), 455–462.

Wong, D. T., Lee, J. M., Garon, E., & Wong, D. T. (2008). *Salivary diagnostics. Orthodontics & craniofacial research* (Vol. 12). Wiley-Blackwell.

<https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01454.x>

Wong, M. C. M., Lo, E. C. M., & McMillan, A. S. (2002). Validation of a Chinese

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

version of the Oral Health Impact Profile (OHIP). *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 30(6), 423–430. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.00013.x>

Wu, A. J. (2008). Optimizing Dry Mouth Treatment for Individuals with Sjögren's Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(4), 1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.013>

Wyrwich, K. W. (2004). Minimal Important Difference Thresholds and the Standard Error of Measurement: Is There a Connection? *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 14(1), 97–110. <https://doi.org/10.1081/BIP-120028508>

Wyrwich, K. W., Nienaber, N. A., Tierney, W. M., & Wolinsky, F. D. (1999). Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Medical Care*, 37(5), 469–478.

Yang, W., Liao, G., Hakim, S. G., Ouyang, D., Ringash, J., & Su, Y. (2016). Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 94(3), 503–511. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.012>

Yao, Y., Berg, E. A., Costello, C. E., Troxler, R. F., & Oppenheim, F. G. (2003). Identification of protein components in human acquired enamel pellicle and whole saliva using novel proteomics approaches. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(7), 5300–5308. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206333200>

Yassen, G. H., Platt, J. A., & Hara, A. T. (2011). Bovine teeth as substitute for

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

human teeth in dental research: a review of literature. *Journal of Oral Science*, 53(3), 273–282.

Yilmaz, Z., Renton, T., Yiangou, Y., Zakrzewska, J., Chessell, I. P., Bountra, C., & Anand, P. (2007). Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(9), 864–871. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.09.002>

Yoshino, Y., Yamane, A., Suzuki, M., & Nakagawa, Y. (2009). Availability of saliva for the assessment of alterations in the autonomic nervous system caused by physical exercise training. *Archives of Oral Biology*, 54(11), 977–985. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.07.012>

Young, A., Amaechi, B. T., Dugmore, C., Holbrook, P., Nunn, J., Schiffner, U., ... Ganss, C. (2008). Current erosion indices—flawed or valid? Summary. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0180-6>

Yu, I.-C., Tsai, Y.-F., Fang, J.-Y. J.-T., Yeh, M.-M., Fang, J.-Y. J.-T., & Liu, C.-Y. (2016). Effects of mouthwash interventions on xerostomia and unstimulated whole saliva flow rate among hemodialysis patients: A randomized controlled study. *International Journal of Nursing Studies*, 63, 9–17. <https://doi.org/10.1016/J.IJNURSTU.2016.08.009>

Zaclikevis, M. V, D'Agulham, A. C., Bertassoni, L. E., Machado, M. A. N., de Lima, A. A. S., Grégio, A. M. T., & Azevedo-Alanis, L. R. (2009). Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

sialometric study. *Medicinal Chemistry (Sharjah (United Arab Emirates))*, 5(1), 74–78.

Zalewska, A., Knaś, M., Waszkiewicz, N., Waszkiel, D., Sierakowski, S., & Zwierz, K. (2013). Rheumatoid arthritis patients with xerostomia have reduced production of key salivary constituents. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(4), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.10.013>

Zalewska, A., Zwierz, K., Zólkowski, K., & Gindzieński, A. (2000). Structure and biosynthesis of human salivary mucins. *Acta Biochimica Polonica*, 47(4), 1067–1079.

Zandim, D. L., Tschoppe, P., Sampaio, J. E. C., & Kielbassa, A. M. (2011). Effect of saliva substitutes in combination with fluorides on remineralization of subsurface dentin lesions. *Supportive Care in Cancer*, 19(8), 1143–1149. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0924-8>

Zanet, C., Fava, M., & Alves, L. (2011). In vitro evaluation of the microhardness of bovine enamel exposed to acid solutions after bleaching. *Brazilian Oral Research*, 25(6), 562–567. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242011000600015>

Zero, D. T., Brennan, M. T., Daniels, T. E., Papas, A., Stewart, C., Pinto, A., ... Sjögren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines Committee. (2016). Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease. *The Journal of the American Dental Association*, 147(4), 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.11.008>

Zimmerli, B., De Munck, J., Lussi, A., Lambrechts, P., & Van Meerbeek, B. (2012).

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Long-term bonding to eroded dentin requires superficial bur preparation. *Clinical*

Oral Investigations, 16(5), 1451–1461. <https://doi.org/10.1007/s00784-011->

0650-8

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

APÊNDICE I

INDICE DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Desenho anatómico de uma glândula parótida humana	31
Figura 2 - Glândula submandibular e sublingual	32
Figura 3 - Glândulas labiais	33
Figura 4 – Estímulos aferentes e eferentes das glândulas salivares	35
Figura 5 - Secreção salivar reflexa	37
Figura 6 - Diagrama da cascata da sinalização da Proteína g	39
Figura 7 - Secreção de água e proteínas na secreção primaria	42
Figura 8 - Transporte de eletrólitos e água para os ácinos e ductos salivares	48
Tabela 1 – Família de fármacos indutores de hipossalialia	61
Tabela 2 - Critérios revistos do <i>American-European Consensus Group</i>	71
Tabela 3 – Questionário XI-5 original	76
Tabela 4 - Questionário ODMQ	77
Tabela 5 – Domínios do questionário OHIP-14	82
Figura 9 - Lesão erosiva	88
Figura 10 - Lesão erosiva avançada	89
Figura 11 - Lesão erosiva nas faces vestibulares	90

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Figura 12 - Lesões erosivas na face palatina de incisivos superiores	91
Figura 13 – Desenho do ensaio clínico realizado no IPR	120
Figura 14 - Posição de recolha de saliva utilizada	122
Figura 15 – Potenciómetro	124
Tabela 7 – Características iniciais da população recrutada	129
Gráfico 1 – Variação do pH salivar ao longo do tempo	130
Gráfico 2 –Potencial erosivo definido como intervalo de tempo	131
Gráfico 3 – Tempo de exposição médio a ph inferior a 4,5	132
Tabela 8 – pH salivar abaixo de 4,5 por mais de um minuto	133
Gráfico 4 –Variação do fluxo salivar ao longo de 20 minutos	134
Gráfico 5 –Fluxos salivares nos dois grupos	135
Tabela 10 - Versão original e traduzida do questionário XI-5	149
Tabela 11 - Versão original, brasileira do questionário OHIP-14	150
Figura 16 – Desenho do ensaio clínico realizado	155
Tabela 12 - Valores de correlação	163
Tabela 13 - Dados demográficos da população recrutada	168
Tabela 14 - Parâmetros orais da população recrutada	169
Tabela 15 - Dados demográficos da população que terminou o estudo	170

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Tabela 16 - Parâmetros orais da população recrutada	171
Tabela 17 - Valores de Cronbach alfa do primeiro e segundo	172
Tabela 18 - Correlação inter-item para primeiro e segundo preenchimento	173
Tabela 19 - Correlação intra-classe e correlação item-total (XI-5-PT)	174
Tabela 20 - Spearman rho entre pergunta global e a pontuação total XI-5-PT	175
Gráfico 6 – Valor de pontuação total e a resposta à pergunta global	176
Tabela 21 - Fiabilidade do operador no questionário ODMQ	177
Tabela 22 - Cronbach alfa do primeiro e segundo preenchimento	178
Tabela 23 - Correlação inter-item para primeiro e segundo preenchimento	179
Tabela 24 – OHIP-14-PT correlação intra-classe correlação item-total	180
Gráfico 7 – Gráfico de dispersão	181
Tabela 25 – Pontuação do questionário XI-5-PT e pergunta global	182
Gráfico 7 –Pontuação total (XI-5-PT) antes e após	183
Gráfico 8 –Pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas	184
Tabela 26 – Pontuação de cada pergunta e pontuação total do ODMQ	185
Gráfico 9- Pontuação antes e após a utilização dos sistemas no ODMQ	186
Gráfico 10 –Pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas	187
Gráfico 11 –Pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas	188

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Tabela 27 – Pontuação de cada pergunta do questionário OHIP-14-PT	189
Tabela 28 – Pontuação de cada domínio do questionário OHIP-14-PT	190
Gráfico 12 –Impacto dos dois sistemas em cada domínio do OHIP-14-PT	191
Gráfico 13 –Pontuação total antes e após a utilização dos sistemas	192
Gráfico 14 –Pontuação total antes e após a utilização dos dois sistemas	193
Tabela 28– <i>Patient Related Outcomes</i>	194
Tabela 29 –Percentagens dos pacientes em ambos os questionários	195
Tabela 30 – Regressão linear entre parâmetros orais e anos de idade	196
Gráfico 15 – Correlação entre a idade e tratamento periodontal	197
Gráfico 16 – Correlação entre a idade e prótese parcial removível	198
Tabela 31 - Spearman rho entre diferentes parâmetros orais e a idade	199
Tabela 32 – Spearman rho entre parâmetros orais e a idade com o ODMQ	200
Tabela 33 - Spearman rho entre parâmetros orais e a idade com o OHIP-14-PT	201
Tabela 34 - Spearman rho entre parâmetros orais e a idade com os domínios do OHIP-14-PT	202
Tabela 35 – Modelo univariado entre parâmetros demográficos e questionários	203
Tabela 36 - Spearman rho entre as pontuações totais dos questionários	204
Gráfico 15 – pH salivar ao longo do tempo	205

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Gráfico 16 – Tempo de exposição médio a ph salivar inferior a 4,5	206
Gráfico 17 – Tempo de exposição médio a ph inferior a 4,5	207
Tabela 37 –Spearman entre pH salivar e capacidade tampão	208
Tabela 38 –Episódio em que o ph salivar é inferior a 4,5 por mais de um minuto	208
Gráfico 18 - Variação do fluxo salivar ao longo de 20 minutos	209
Gráfico 19 –Fluxos salivares nos dois grupos	210
Gráfico 20 – Débito salivar dos estimulantes gustativos e estimulação mecânica	211
Figura 17 – Desenho das diferentes fases do estudo in vitro	237
Figura 18 - Esquema da amostra	239
Figura 19 - Amostra de esmalte numa vista superior e de perfil	240
Tabela 39 - Valores de pH salivar ajustados para ambos os grupos	241
Figura 20 - Banho maria com os tubos de centrífuga a 60° e 60 rpm	243
Figura 21 – Modelo experimental in vitro	244
Figura 22 - Tubos de centrífuga utilizados com os tempos representados	245
Tabela 40 – Valores de pH ajustados para os dois sistemas	248
Figura 23 – Fotografia de exemplo de uma indentação	249
Tabela 41 – Microdureza Knoop antes e após a exposição aos ciclos erosivos	250
Gráfico 24 – Microdureza de Knoop nos três grupos antes e após a intervenção	251

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Gráfico 25 – Microdureza Knoop antes e após a intervenção	252
Gráfico 26 – Valor final de microdureza de Knoop	253

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

APÊNDICE II

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - American College of Rheumatology

AECG - American-European Consensus Group

AMPc - adenosina monofosfato cíclica

ANA – anticorpo antinuclear

ATP – Adenosina trifosfato

CER – Comparative effectiveness research

CPC – Colutório de prática corrente

Índice CPO – Índice de dentes cariados, perdidos ou obturados

EGF - Fator de crescimento epidérmico

EGSS – Estimulante gustativo de secreção salivar

Eular - European League Against Rheumatism

FMDUL – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

FSEM – Fluxo salivar estimulado mecanicamente

FSD – Fluxo salivar diferencial

FSEG – Fluxo salivar estimulado gustativamente

FSNE - Fluxo salivar não estimulado

GUN – Gengivite ulcerativa necrosante

Ig - imunoglobulina

Il - Interleucina

IPR – Instituto Português de Reumatologia

LE -Lupus eritematoso

MDMA - metilendioximetanfetamina

MID – Minimal Important Difference

NNT – numero necessário tratar

Efeitos de estimulantes gustativos de secreção salivar na cavidade oral e qualidade de vida numa população portuguesa com síndrome de Sjögren Primária

ODMQ – Objective dry mouth questionnaire

OHIP-14 – Oral Health Impact Profile-14

PRO – Patient Related Outcomes

PRP – Proteínas Rica em Prolina

QVRS - qualidade de vida relacionadas à saúde oral

RRA – Redução do risco absoluto

SSP – Síndrome de Sjögren Primária

TNF α - fator de necrose alfa

TGF α - Fator de transformação alfa

VHC - vírus da hepatite C

VIH - vírus da imunodeficiência humana

XI-5 – Xerostomy inventory -5