

JULIA RIBAS CESAR DURSCKI

**ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE DROGAS
DE AÇÃO CENTRAL E DA PILOCARPINA SOBRE AS GLÂNDULAS PARÓTIDAS
DE RATOS**

**CURITIBA
- 2004 -**

JULIA RIBAS CESAR DURSCKI

**ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE DROGAS
DE AÇÃO CENTRAL E DA PILOCARPINA SOBRE AS GLÂNDULAS PARÓTIDAS
DE RATOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia Área de Concentração em Estomatologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências Biológicas, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Maria Trindade
Grégio

CURITIBA
- 2004 -

DEDICATÓRIA

À minha família e aos meus pais.
À minha orientadora Prof^a Dr^a Ana Maria Trindade Grégio, que foi mais do que
uma orientadora, foi uma amiga paciente e disciplinadora. Mostrou-me cada
passo de uma longa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao magnífico Reitor da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Prof. Dr. Clemente Ivo Juliatto.

Ao Decano do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Prof. Dr. Alberto Accioly Veiga.

Ao professor Dr. Antonio Adilson Soares de Lima, professor do Mestrado de Odontologia da PUCPR.

Ao professor Dr. Sérgio Ignácio, professor de Estatística do Mestrado de Odontologia da PUCPR.

Ao professor Narciso Grein, professor do Curso de Odontologia da PUCPR.

Ao professor Sérgio Herrero de Moraes, professor do Curso de Odontologia da UFPR e da Sociedade Pesquisa Ensino de Odontologia (HERRERO).

Aos meus filhos Roberto Cesar Durscki e Sofia Cesar Durscki, pela ajuda na informática e no inglês.

À Biblioteca Central da PUCPR, em especial às funcionárias Camila Castro de Souza, Neide Reis Borges e Flavia Roberta dos Reis.

Aos funcionários do biotério da PUCPR.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia da PUCPR, em especial à Ana Paula Camargo Martins e à Fabiane B. Zanatta Flizikowski.

À professoras Dr^a Marina Ribas, Dr^a Luciana Reis de Azevedo e Dr^a Paula Cristina Trevilatto professoras do Mestrado de Odontologia da PUCPR.

Ao Dr. Rubens Pinho, um exemplo de dedicação e amor à Odontologia.

Aos amigos do Programa de Mestrado da PUCPR:

Ana Paula Ribeiro Braosi, Eduardo Campagnoli, Rodrigo Sadrin, Roberley Assad,
Thiago Linhares de Camargo, Ana Maria Corrêa Braga, Alessandro Hyczy Lisboa,
Maria Helena de Souza.

As amigas Liliane Roskamp, Geralda Dias Borges, Márcia Romagnoli Piazzetta.

EPÍGRAFE

“Sábio é o homem que conhece alguma coisa sobre tudo,
e tudo sobre alguma coisa.
O mais sábio é aquele que estuda como se fosse viver eternamente,
e vive como se fosse morrer amanhã.”
- Anônimo -

SUMÁRIO

<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	X
<u>LISTA DE REAGENTES E DROGAS</u>	XI
<u>LISTA DE TABELAS</u>	XII
<u>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</u>	XIII
<u>RESUMO</u>	XIV
<u>ABSTRACT</u>	XV
<u>1 INTRODUÇÃO</u>	1
<u>2 REVISÃO DA LITERATURA</u>	3
<u>2.1 A SALIVA</u>	3
<u>2.2 HISTOFISIOLOGIA E ANATOMIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES</u>	7
<u>2.3 MECANISMOS DE SECREÇÃO SALIVAR</u>	9
<u>2.4 TESTES PARA AVALIAÇÃO DE FLUXO SALIVAR</u>	10
<u>2.5 XEROSTOMIA</u>	11
<u>2.6 DOENÇAS SISTÊMICAS</u>	12
<u>2.6.1 Síndrome de Sjögren</u>	12
<u>2.6.2 Diabetes Mellitus</u>	16
<u>2.6.3 Doenças Renais</u>	17
<u>2.7 DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS</u>	18
<u>2.7.1 Depressão</u>	18
<u>2.7.2 Anorexia Nervosa</u>	18
<u>2.7.3 Bulimia Nervosa</u>	19
<u>2.8 HIV</u>	21
<u>2.9 RADIOTERAPIA</u>	22
<u>2.10 QUIMIOTERAPIA</u>	23
<u>2.11 PACIENTES IDOSOS</u>	24
<u>2.12 MEDICAMENTOS</u>	24
<u>2.13 MECANISMO DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS NA FENDA SINÁPTICA</u>	27
<u>2.13.1 Normal</u>	27
<u>2.13.2 Situação de Depressão</u>	28
<u>2.14 TRATAMENTO DA XEROSTOMIA</u>	29
<u>2.15 FÁRMACOS SIALAGOGOS</u>	32

<u>3 OBJETIVOS</u>	34
<u>3.1 OBJETIVO GERAL</u>	34
<u>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	34
<u>4 MATERIAL E MÉTODOS</u>	35
<u>4.1 APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA</u>	35
<u>4.2 MATERIAL E EQUIPAMENTOS</u>	35
<u>4.3 AMOSTRA</u>	36
<u>4.4 COLETA DA SALIVA</u>	37
<u>4.5 SIALOMETRIA</u>	37
<u>4.6 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO</u>	38
<u>4.7 TÉCNICA DE COLORAÇÃO PELA HEMATOXILINA E EOSINA</u>	38
<u>4.8 EXTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS</u>	39
<u>4.9 COMPOSIÇÃO DO GEL</u>	40
<u>4.10 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA</u>	40
<u>4.10.1 Cálculo do Volume da Glândula Salivar Processada</u>	41
<u>4.10.2 Avaliação Histomorfométrica da Densidade do Volume Acinar e do Volume Total Acinar</u>	41
<u>4.10.3 Avaliação do volume do Núcleo (VNI), volume do Citoplasma (VCYTI), volume Celular (VC)</u>	42
<u>4.10.4 Determinação do Número Total de Células Acinares</u>	43
<u>4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	44
<u>5 RESULTADOS</u>	46
<u>5.1 PESO</u>	48
<u>5.2 TAMANHO</u>	49
<u>5.3 PLISAL (PESO LÍQUIDO DA SALIVA)</u>	50
<u>5.4 TAGLASF (TAMANHO DA GLÂNDULA SALIVAR FRESCA)</u>	51
<u>5.5 VC (VOLUME CELULAR ACINAR)</u>	52
<u>5.6 NÚMERO DE CÉLULAS ACINARES (N)</u>	53
<u>5.7 VELOCIDADE DO FLUXO SALIVAR (VFS)</u>	54
<u>5.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA</u>	55
<u>6 DISCUSSÃO</u>	58
<u>7 CONCLUSÃO</u>	63
<u>REFERÊNCIAS</u>	64

<u>APÉNDICE</u>	76
<u>ANEXO</u>	80

LISTA DE ABREVIATURAS

C	- Grupo de ratos controle
cGy	- Unidade de medida da dose de radiação, equivalente a 0,1 Gy
BZD	- Benzodiazepínico
CMC	- Carboximetilcelulose
DSM-IVTR	- Manual de Estatística e Diagnóstico de Doenças Mentais
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-SDG	- HIV com Síndrome de Sjögren
Ig	- Imunoglobulina
N	- Número de células acinares
PESO	- Peso da glândula salivar processada
PLISAL	- Peso líquido da saliva dos ratos
SNA	- Sistema nervoso autônomo
SNC	- Sistema nervoso central
SSP	- Síndrome de Sjögren primária
SSS	- Síndrome de Sjögren secundária
TAGLASF	- Tamanho da glândula salivar fresca
TD	- Grupo de ratos tratados com Tryptanol [®] e Diazepam [®]
TDP	- Grupo de ratos tratados com Tryptanol [®] e Diazepam [®] e Pilocarpina
VFS	- Velocidade do Fluxo Salivar
VC	- Volume celular acinar
IMAO	- Inibidor da monoaminoxidase

LISTA DE REAGENTES E DROGAS

Benzodiazepínico (Diazepam[®]) – Sigma Pharma

Antidepressivo (Tryptanol[®]) - Prodome

Tiopental Sódico - Cristália

Gel de Pilocarpina - Cosmética Farmacêutica

Bicloreto de Mercúrio - Biotec

Dicromato de Potássio - Biotec

Xilol - Biotec

Álcool - Biotec

Hematoxilina de Harris - Biotec

Eosina de Lison - Biotec

Montagem em Permout - Biotec

LISTA DE TABELAS

<u>TABELA 1-</u> Estatísticas descritivas das variáveis: <u>PESO, TAMANHO, TAGLASF,</u> <u>PLISAL, N, VC</u>	46
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<u>FIGURA 1 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina e noradrenalina em situação normal</u>	27
<u>FIGURA 2 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina, noradrenalina em situação de depressão</u>	28
<u>FIGURA 3 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina e noradrenalina durante o tratamento com antidepressivos</u>	29
<u>GRÁFICO 1 - Representação da variável PESO das glândulas salivares dos grupos Tryptanol® e Diazepam® (TD), grupo Tryptanol®, Diazepam® e Pilocarpina (TDP) e grupo controle (C). os valores da variável PESO são expressos em miligramas. Curitiba/ Pr, 2003</u>	48
<u>GRÁFICO 2 - Representação da variável TAMANHO dos grupos Tryptanol® e Diazepam® (TD), grupo Tryptanol®, Diazepam® e Pilocarpina (TDP) e grupo controle (C). os valores da variável TAMANHO foram expressos em milímetros. Curitiba/ Pr, 2003</u>	49
<u>GRÁFICO 3 - Representação da variável peso líquido da saliva PLISAL. os valores da variável PLISAL foram expressos em miligramas. Curitiba/ Pr, 2003</u>	50
<u>GRÁFICO 4 - Representação da variável do tamanho da glândula salivar fresca TAGLASF. os valores da variável TAGLASF foram expressos em milímetros. Curitiba/ Pr, 2003</u>	51
<u>GRÁFICO 5 - Representação da variável VC. os valores da variável VC foram expressos em micro metro cúbico. Curitiba/ Pr, 2003</u>	52
<u>GRÁFICO 6 - Representação da variável N os valores da variável N foram expressos em número de células x10⁶. Curitiba/ Pr, 2003</u>	53
<u>GRÁFICO 7 - Representação da VFS, os valores foram expressos em mm/min (milímetros por minuto). Curitiba/ Pr, 2003</u>	54
<u>FIGURA 4 - Lâmina de glândula salivar de rato do grupo controle (h.e; aumento de 40x)</u>	55
<u>FIGURA 5 - Lâmina de glândula salivar de rato grupo controle (h.e; aumento de 200x)</u> ..	55
<u>FIGURA 6 - Lâmina de glândula salivar de rato do grupo Tryptanol® e Diazepam® (TD) (h.e; aumento de 40x)</u>	56
<u>FIGURA 7 - Lâmina de glândula salivar de rato grupo Tryptanol® e Diazepam® (TD) (h.e; aumento de 200x)</u>	56
<u>FIGURA 8 - Lâmina de glândula salivar de rato do grupo Tryptanol® e Diazepam® e Pilocarpina (TDP) (h.e; aumento de 40x)</u>	57
<u>FIGURA 9 - Lâmina de glândula salivar de rato grupo Tryptanol® e Diazepam® e Pilocarpina (TDP) (h.e; aumento de 200x)</u>	57

RESUMO

DURSCKI, Julia Ribas Cesar. **ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE DROGAS DE AÇÃO CENTRAL E DA PILOCARPINA SOBRE AS GLÂNDULAS PARÓTIDAS DE RATOS**, Ana Maria Trindade Grégio: PUCPR 2004, Mestrado em Odontologia, Área de concentração em Estomatologia.

Os antidepressivos tricíclicos e ansiolíticos estão entre os grupos de medicamentos mais utilizados na clínica médica na atualidade. Sabe-se que vários são os seus efeitos. Dentre estes, destaca-se a atividade parassimpática, reduzindo assim, o estímulo sobre os receptores colinérgicos muscarínicos. O efeito anticolinérgico mais conhecido é a hipossalivação. Para tanto o presente estudo verificou o efeito dos ansiolítico (Diazepam)[®] e antidepressivo tricíclico (Tryptanol)[®] nas glândulas salivares parótidas de ratos. Após constatada a diminuição da velocidade de fluxo salivar no grupo de ratos (TD), a Pilocarpina em forma de gel, foi aplicada na mucosa bucal dos ratos para verificação do seu efeito terapêutico como secretogogo. Após o tratamento crônico com Tryptanol[®] e Diazepam[®], os animais foram devidamente sacrificados, as glândulas salivares foram removidas e os espécimes processados para análise histomorfométrica. Ao exame macroscópico das glândulas salivares parótidas houve diferença quanto ao peso das glândulas dos animais tratados com psicotrópicos no grupo (TD). Observou-se também que a média da velocidade do fluxo salivar do grupo (TD) foi menor quando comparada com a média dos grupos (TDP) e (C). A avaliação microscópica através do software Image-Pro-Plus revelou hipertrofia das células acinares, em contrapartida ocorreu uma diminuição do número destas células nas glândulas salivares. Os resultados demonstraram que houve diferença estatística significativa (ANOVA; $p \leq 0,05$) entre os grupos avaliados. Concluiu-se que os ansiolíticos e antidepressivos tricíclicos alteram histomorfometricamente o tecido glandular produzindo uma hipertrofia das glândulas salivares e uma diminuição do número de células. O efeito farmacológico da Pilocarpina (na forma de gel) foi demonstrado como eficaz, no aumento da velocidade do fluxo salivar.

Palavras-chave: hipossalivação, boca seca, saliva, Pilocarpina, drogas psicotrópicas.

ABSTRACT

DURSCKI, Julia Ribas Cesar. **STEREOLOGICAL STUDY OF THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS, BENZODIAZEPINES AND PILOCARPINE ACTION DRUGS OVER THE PAROTID SALIVARY GLANDS OF RATS** , Ana Maria Trindade Grégio: PUCPR 2004, Mestrado em Odontologia, Área de concentração em Estomatologia.

The antidepressants and anxiolytics are inside the group of the mostly used drugs in the current clinical medicine. It is known that many are its effects, among them, parasympathomimetic activity stands out, reducing the stimulus over the cholinergic muscarinic receptors. The most common anticholinergic action is the hyposalivation. The current research supports the effect of the anxiolytics (benzodiazepines), tricyclics antidepressants (amitryptiline) and pilocarpine over parotid salivary glands of rats. After the chronic treatment with benzodiazepines, tricyclics antidepressants and pilocarpine the animals were sacrificed and their salivary glands were processed for a stereological analyses. In the macroscopic exam the parotid salivary gland shown a difference in weight if compared with the gland of animals treated with anxiolytics and tricyclics antidepressants. It could be observed that the average speed of the salivary flow of this group was smaller when compared to the average speed of the other groups. The microscopic evaluation (made through the software Image-Pro-Plus) shown alterations in the acinar cells of the salivary glands. The results demonstrated that a statistic difference could be noticed (ANOVA; $p < 0,05$) beyond the evaluated groups. This research concluded that the anxiolytics and tricyclics antidepressants modify stereological the glandular tissue producing a hypertrophy of the salivary glands and a decrease of cels number.

Key words: **hyposalivation, dry mouth, saliva, Pilocarpine, drugs antidepressant, anxiolytics.**

1 INTRODUÇÃO

A xerostomia é um termo originário do grego, no qual *xeros*= seco e *stoma*= boca, que significa boca seca. A sensação subjetiva de secura da boca, de etiologia variada, pode ser causada pela interrupção ou pela redução do fluxo salivar. Logo a xerostomia é freqüentemente estudada por dentistas e otorrinolaringologistas (BIVONA, 1998, p. 46-52). A xerostomia pode causar sérios problemas à saúde bucal quando não tratada, levando à perda dos dentes e permitindo a instalação de doenças orais (STACK; PAPAS, 2001, p.15-17).

A boca seca é um sintoma causado por hipofunção das glândulas salivares associado com diversos fatores, os mais comuns são as drogas, doenças sistêmicas, alterações hormonais, radioterapias de cabeça e pescoço, quimioterapias e idade avançada (STACK; PAPAS, 2001, p.15-17). Ainda, a obstrução do ducto da glândula salivar, pode acarretar em infecções virais e bacterianas, levando a um quadro de secura de boca. A xerostomia costuma aumentar a morbidade dos pacientes com câncer avançado, uma vez que a secura de boca impede a alimentação adequada, debilitando mais o paciente (DAVIES, 1997, p.209-214). A perda da salivagem é manifestada pelo paciente com a queixa de boca seca. Os sinais e sintomas da hipossalivação variam de acordo com a condição que o paciente se encontra.

A saliva também tem importante papel na proteção da boca, proteção esta que pode ser física e química. A importância da saliva para a cavidade bucal nem sempre tem sua expressão reconhecida, pois caso esta se encontre em quantidades relativamente reduzidas, o indivíduo aumenta a ingestão de água para compensar a sensação de secura da boca. A hipossalivação pode manifestar alguns sintomas como ardência bucal, perda de paladar, queilite angular, dificuldade de falar e deglutir. A xerostomia é freqüentemente associada à ocorrência de doenças bucais, tais como cáries, candidose, halitose, disfagia e doença periodontal (ATKINSON, 1994; ASTOR et al., 1999, 238-251).

Pacientes com xerostomia apresentam um aumento da espessura da placa bacteriana e alterações na microbiota bucal também são observadas. Ocorre uma

elevação do número de bactérias gram-negativas e diminuição na capacidade tampão da saliva (ALMSTÅHL et al., 1999, p. 1410-1416).

Um dos principais fatores causadores de xerostomia é o uso de medicamentos psicotrópicos. A população cada vez mais vem fazendo uso de antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos em função do estresse, distúrbios de afeto, depressão, psicose, insônia, doenças de alimentação, enxaquecas. O aumento da população idosa em nosso país também é outra causa para o crescimento de pacientes com xerostomia. Logo é comum no consultório odontológico o aparecimento de pacientes queixosos de xerostomia em função destas medicações.

A Pilocarpina é um agonista parassimpaticomimético é a droga mais utilizada para estimular o fluxo salivar na presença de tecido glandular salivar funcional, é a única droga clinicamente aprovada para esta indicação (FERGUSON,1993, p.187-191).

A Pilocarpina, na dose de 5mg, produz aumentos significativos na secreção das glândulas salivares, obtendo-se um fluxo máximo em 30 minutos, com o retorno aos níveis basais em cerca de três horas. Este efeito depende da função residual da glândula salivar. A sudorese, calafrio, náuseas e tonteira constituem efeitos colaterais comuns nestas doses citadas acima (NEIDLE, 2000, P.701-717).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A SALIVA

A saliva é um dos mais complexos, versáteis e importantes fluidos do organismo humano, que supre um largo espectro de necessidades fisiológicas. É composta aproximadamente de 99,5% de água e contém uma grande variedade de eletrólitos, lipídeos, lisozima, lactoferrina, imunoglobulina A, histamina, mucina e leucócitos fagocitários. A saliva atua como agente de limpeza dos tecidos da boca por ser produzida em grande quantidade e secretada em um fluxo contínuo (VALDEZ, 1991; ETTINGER, 1996, p. 409-412).

A saliva é responsável por uma variedade de importantes funções na cavidade oral. A redução da secreção salivar pode produzir muitas complicações, incluindo ardência bucal, dificuldade de falar, engolir, comer e dormir (VISSINK et al., 1988; PANKHURST et al., 1962, p.56-62).

A saliva total é constituída de muco da cavidade nasal e faringe, produtos dos metabolismos bacterianos e componentes do soro transportados através do fluido do sulco gengival (TENOVUO; LAGERLÖF, 1995; EPSTEIN; SCULLY, 1992, p. 217-221).

A produção de saliva de um adulto normal é em média 1,0 a 1,5 litro /dia. O fluxo salivar não estimulado é em média 0,4 mL/min e o fluxo estimulado de 2,0 mL/min. O pH pode variar de 6,0 a 7,4, faixa favorável para a ação digestiva da ptialina (PARVINEN; LARMAS, 1982, p. 1052-1055).

A saliva é produzida e excretada pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e menores (labiais, linguais, bucais e palatinas) da mucosa oral. Desempenha uma série de funções primordiais na homeostasia bucal, formação do bolo alimentar, deglutição, película protetora da mucosa e nutrição. Paralelamente, atua na atividade gustativa, onde, com a capacidade solvente, promove a solubilização do alimento e atua na provisão do ambiente iônico. Esta propriedade hipotônica permite que seja percebido o sabor do salgado pela pouca quantidade de cloreto de sódio, o doce pela baixa quantidade de glucose, e o amargo pela uréia.

A composição da saliva compreende 99,5% de água adicionada a componentes sólidos que são representados por moléculas orgânicas (EDGAR, 1992, p. 305-312). A quantidade de água da saliva pode variar com a natureza dos fatores que desencadeiam sua secreção.

De acordo com a velocidade do fluxo salivar, os constituintes da saliva podem alterar quanto a sua concentração. Com o aumento do fluxo salivar, o sódio, o cálcio, os cloretos, os bicarbonatos e as proteínas totais se elevam, já o inverso ocorre com as concentrações de magnésio e fosfatos inorgânicos que diminuem.

O poder iônico da saliva quando ainda está no lume dos ácinos, é igual ao dos outros fluidos extracelulares do organismo. À medida que a saliva vai sendo transportada pelos ductos, os íons sódio e cloreto são reabsorvidos e este mecanismo está na dependência da velocidade da passagem da saliva. Quanto mais rápida a velocidade do fluxo salivar, menos íons serão reabsorvidos. Assim quando a saliva está pronta para ser secretada, encontra-se hipotônica se for comparada ao plasma. Sendo assim, o sódio, o potássio e cloretos são os íons mais importantes para a manutenção do poder iônico da saliva. Esta propriedade hipotônica é de suma importância para a percepção do sabor (LIMA, 1999, p. 12-28).

O sentido do gosto é ativado durante as fases iniciais da digestão de alimentos, permitindo uma identificação de nutrientes essenciais e dos compostos potencialmente tóxicos (PEDERSEN et al., 2002, p. 117-129).

O cálcio e o fósforo da saliva ajudam a manter a integridade dos dentes, várias substâncias orgânicas e inorgânicas possuem efeito tampão e neutralizam os ácidos produzidos pelos microrganismos bucais (STACK; PAPAS, 2001, p. 15-17).

A saliva também é um veículo para a excreção de certas drogas como o álcool e a morfina, de vários íons inorgânicos como K^+ , Ca^{++} , HCO_3^- , iodo e tiocianato.

No que concerne à constituição da saliva, o cálcio é um íon bivalente e sua concentração varia de 5 a 7 mg/100 mL. O íon cálcio é encontrado sob duas formas: o cálcio ionizado e o cálcio ligado. Ao sofrer alterações de pH pela saliva, o cálcio se transforma em ionizado e ligado, o cálcio ionizado é importante no processo da cárie, pois equilibra os fosfatos de cálcio do tecido mineralizado do dente e da saliva. Quanto à forma ligada do cálcio, ela se apresenta em interação com outras macromoléculas e íons inorgânicos, como o fosfato inorgânico, o bicarbonato e o

citrato. O cálcio em associação com algumas macromoléculas salivares possui função na homeostasia bucal. As principais macromoléculas são a estaterina, prolina e histidina. O cálcio também é um cofator da ativação da amilase salivar (JENKINS, 1978; TENOVUO; LAGERLOF, 1995, p. 17-43).

Pacientes portadores de doença periodontal possuem maior concentração de cálcio na saliva. Tal fato corrobora para que estes pacientes tenham um potencial re mineralizador mais elevado, em função do excesso do cálcio salivar. Normalmente são portadores de grande quantidade de cálculo e baixo índice de cáries (SEWÖN et al., 1995, p. 267-270).

O magnésio é o segundo cátion mais abundante nas células do corpo humano, o organismo contém cerca de 21 g de magnésio. Setenta por cento estão combinados com o cálcio e fósforo nos complexos do osso, o restante encontra-se nos tecidos moles e nos líquidos corporais. O magnésio é um dos principais cátions dos tecidos moles, o sangue total contém 2 a 4 mg/100mL. O soro contém menos da metade do Mg^{++} encontrado nas células sanguíneas. Este íon é um cofator enzimático, para reações bioquímicas envolvendo a hexoquinase e glicose-6-fosfates, responsáveis pelo metabolismo energético bacteriano (MORHART; FITZGERALD, 1984, p.118-131). A concentração de magnésio na saliva total estimulada varia em torno de 0,04 mg/100 mL (JENKINS, 1978, p. 284-359).

O íon fósforo é outro importante constituinte da saliva, sendo que a concentração de fosfato inorgânico é de aproximadamente 12 mg/100 mL, podendo estar na forma de ácido fosfórico (H_3PO_4) e íons primários (H_2PO_4), secundários ($H_2PO_4^{2-}$) e os terciários (PO_4^{3-}) de fosfato inorgânico. A concentração varia de acordo com o pH salivar. Quanto menor o pH da saliva, menor a concentração de íons terciários. Uma pequena parte do fosfato inorgânico representa as moléculas de pirofosfato na forma dímera (H_4PO_7), que possui a função de inibir a precipitação de fosfatos de cálcio tão importantes na formação de cálculos nos dentes. Os fosfatos inorgânicos também participam dos processos de nutrição das bactérias bucais, principalmente na glicólise (CARLSSON, 1995, p. 71-88). O fosfato juntamente com o ácido carbônico-bicarbonato constitui o sistema tampão principal da saliva.

O íon bicarbonato é encontrado nas concentrações de 120 e 150 mg/100mL a partir das secreções das glândulas salivares parótidas e submandibulares, respectivamente. A principal função deste íon é a manutenção do pH da saliva.

O pH da saliva não estimulada é em média 6 e pode se elevar à medida que a velocidade do fluxo aumenta. O pH salivar também pode ser alterado em função da produção de ácidos pelos microrganismos da placa bacteriana, após a ingestão de carboidratos fermentáveis (CARLSSON; FEJERSKOV, 1995, p. 71-88).

As proteínas salivares são representadas por várias enzimas, imunoglobulinas, fatores antibacterianos, glicoproteínas mucosas, albumina, polipeptídeos e oligopeptídeos de importância na saúde bucal.

A proteína de maior concentração na saliva é a ptialina, uma α -amilase que realiza a hidrólise das ligações α -1:4 glicosídicas entre as glicoses da cadeia de amido. A saliva também possui outras enzimas como a fosfatase ácida, esterases, colinesterases, aldolase, peroxidase, lisozimas, beta-glicuronidase, anidrase carbônica, calicreína e succínico desidrogenase (JENKINS, 1978, p. 284-359).

Há, ainda, enzimas com função de proteção da mucosa bucal, tais como: lisozimas, lactoferrina, sialoperoxidase, histaminas, estaterinas e imunoglobulinas. As imunoglobulinas presentes na saliva são principalmente do tipo IgA. A sialoperoxidase oxida o íon tiocianato salivar (SCN^-) para hipotiocianito (OSCN^-) que possui uma importante ação antibacteriana (EDGAR, 1992, p. 305-312). A lisozima atua na quebra da parede bacteriana, portanto é uma enzima potente na destruição dos microrganismos. A enzima lactoferrina possui a propriedade de se ligar ao ferro livre da saliva impedindo que as bactérias utilizem este ferro para seu metabolismo e crescimento.

As histidinas são enzimas com importante papel na inibição de microrganismos patogênicos, e também inibem a precipitação de sais de fosfato de cálcio (TROXLER et al., 1990, p. 2-6). A estaterina é a proteína salivar com a capacidade de inibir as precipitações primária e secundária do fosfato de cálcio (HAY et al., 1984, p. 857-863).

A uréia está presente na saliva na concentração de 13 mg/100 mL e participa na alteração do pH, após a ação da enzima urease, transforma-se em dióxido de carbono e amônia aumentando o pH salivar (JENKINS, 1978, p. 284-359).

Os lipídios parecem ser substâncias variáveis na saliva. Estudos demonstraram que indivíduos resistentes à cárie apresentam diferentes níveis de lipídios se comparados com um grupo de indivíduos suscetíveis a esta doença (SLOMIANY et al. 1982, p. 803-808). O colesterol é o lipídio neutro presente na

saliva total, sua concentração é de 0,13 mg/100mL, e pode estar envolvido com a formação de cálculo dentário (KARJALAINEN et al., 1997, p. 1637-1643).

A glicose normalmente encontra-se na saliva em uma concentração que varia de 0,4 a 68,9 $\mu\text{mol/L}$, porém esta concentração encontra-se elevada em pacientes portadores de diabetes do tipo I e II. Clinicamente esta concentração pode aumentar o risco a cáries, em função dessa quantidade de glicose permanecer disponível na cavidade bucal e ser aproveitada como substrato por vários microrganismos, como *Lactobacillus sp.* e *Streptococcus mutans* causadores da cárie (ANDERSSON et al., 1998, p. 931-937). Em pacientes com diabetes, ainda podemos observar quanto à composição da saliva, que ocorrem modificações nas proteínas antimicrobianas como a lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase, respondendo pelo aumento da susceptibilidade às infecções orais, como exemplo a candidose (JENKINS, 1978, p. 284-359).

2.2 HISTOFISIOLOGIA E ANATOMIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares são divididas em maiores e menores, as maiores são em números pares e consistem em parótidas, submandibulares e sublinguais, enquanto as menores variam de 500 a 1000 e formam pequenos acúmulos de tecido glandular, que se espalham pela mucosa da cavidade bucal, com exceção das gengivas e da mucosa da porção anterior do palato duro. Cada glândula salivar está dividida em lobos e lóbulos por tecido conjuntivo que contém vasos sangüíneos e linfáticos, nervos e ductos. As glândulas salivares são túbulos alveolares que, de acordo com a sua secreção, podem ser mucosas, serosas ou mistas (BERNE; LEVY; 1993, p. 616-648).

A unidade morfofuncional de uma glândula salivar é o adenômero, que contém os ácinos e ductos. Os ácinos possuem as células do tipo serosas, mucosas e mioepiteliais. As células serosas são especializadas na síntese, armazenamento e secreção de proteínas e quantidades razoáveis de polissacarídeos, sendo mais apropriado chamá-las de células seromucosas. A secreção serosa é fluida e aquosa. As células seromucosas são piramidais com ápice voltado para a luz acinar, possuem núcleo esférico e localizado no terço basal. Seu citoplasma cora-se

fortemente pela hematoxilina. O Retículo endoplasmático granular, o aparelho de Golgi e os ribossomos são bastante desenvolvidos nesta célula.

As células mucosas estão relacionadas com a síntese, armazenamento e secreção de glicoproteínas. Seu produto difere das seromucosas porque tem pouco conteúdo enzimático e suas proteínas estão ligadas à grande quantidade de carboidratos, constituindo o muco. As secreções mucosas são espessas e viscosas. Células mucosas são piramidais com núcleo achatado na porção basal. Seu citoplasma não se cora intensamente por hematoxilina-eosina. Apresenta aparelho de Golgi bem desenvolvido, mitocôndrias e retículo endoplasmático granular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1971, p. 281-285).

As células mioepiteliais são encontradas junto aos ácinos e ductos intercalares, interpostas no espaço entre a membrana basal e a membrana plasmática da célula epitelial. Sua morfologia depende de sua localização, cada célula consiste de um corpo central com núcleo, de onde partem 4 a 8 prolongamentos que abraçam as células epiteliais como um polvo. As relacionadas com os ductos intercalares são fusiformes com menos prolongamentos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1971, p. 281-285).

A glândula parótida é a maior das glândulas salivares. É uma glândula serosa que possui o ducto excretor chamado parotídeo, que se abre no vestíbulo da boca na altura do 2º molar superior. É irrigada pelos ramos parotídeos da artéria temporal superficial e inervada por fibras parassimpáticas integrantes do nervo glossofaríngeo. Noventa por cento do volume da parótida do homem são células secretoras, cinco por cento são ductos estriados, o restante são ductos extracelulares, conjuntivos, vasos e nervos. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1971, p. 281-283).

A glândula submandibular é uma glândula mista com prevalência da parte serosa, seu ducto excretor é o submandibular que desemboca na carúncula sublingual. É irrigada por ramos da artéria facial e lingual, e a inervação está na dependência das fibras eferentes pré-ganglionares do nervo facial. A irrigação é feita pelos ramos glândulares da artéria facial. Na espécie humana oitenta por cento das células são seromucosas e cinco por cento são mucosas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1971, p. 281-282).

A glândula sublingual é uma glândula mista com prevalência de secreção mucosa. É constituída por numerosas glândulas, diferentes das outras glândulas salivares maiores. Possuem vários ductos sublinguais menores que se abrem separadamente na prega sublingual. Normalmente há um ducto sublingual maior que pode se juntar ao ducto submandibular na carúncula sublingual. A glândula sublingual é irrigada pela artéria sublingual, que é ramo da lingual e a inervação ocorre por meio do nervo facial, 60% do parênquima dessa glândula são células mucosas, 30% são células seromucosas, e 3% são ductos estriados (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1971, p. 281-283).

As glândulas salivares maiores, incluindo parótidas, submandibulares e sublinguais são responsáveis por 90% da secreção de saliva. As glândulas salivares menores são responsáveis pelos 10% restantes (LIU et al., 2002, p. 76).

2.3 MECANISMOS DE SECREÇÃO SALIVAR

A saliva é secretada pelas glândulas salivares sob a ação coordenada entre os sistemas simpático e parassimpático. Os impulsos parassimpáticos geralmente são responsáveis pela grande quantidade do fluido secretado, pela contração das células mioepiteliais e por parte da vasodilatação no local. Os impulsos do sistema simpático são mais intermitentes e atuam de forma sinérgica sobre as células que recebem os impulsos parassimpáticos, modulando a composição da saliva por elevar a excitose de certas células e por estimular a contração das células mioepiteliais (BERNE; LEVY, 1993, p. 616-648).

As células acinares são responsáveis pela síntese do fluido da saliva e da maioria das proteínas salivares. As células acinares são permeáveis à água e captam esta através do plasma que circula nos vasos sanguíneos. Os estímulos nervosos sobre a membrana celular, permitem o transporte ativo de íons cloretos para o interior da célula. Sendo assim, o meio intracelular fica eletronegativo e introduz os íons positivos para o interior da célula. O acúmulo de íons no citoplasma celular cria uma força osmótica que puxa água para seu interior, aumentando a pressão hidrostática, que traz como consequência o aumento do volume da célula. A grande pressão no interior celular ocasiona a saída de água, eletrólitos e outras substâncias orgânicas para o meio extracelular, caracterizando a secreção primária

para a luz da glândula. A secreção primária vai sendo aumentada pelo sistema de ductos que são impermeáveis à água. No decorrer desta passagem a maioria dos íons de cálcio e sódio são removidos, porém os íons bicarbonato, potássio e algumas proteínas são adicionadas (CASTLE, D; CASTLE, A, 1998, p. 4-22 ; MELVIN, 1999, p. 199-209).

2.4 TESTES PARA AVALIAÇÃO DE FLUXO SALIVAR

Até 1993 a Academia de Ciências de Nova Iorque se reuniu para tentar padronizar a nomenclatura e os diversos métodos de coleta de saliva. Assim, a saliva total refere-se ao fluido obtido da boca. A saliva total pode ser a estimulada ou não. Quando estimulada é aquela secretada em resposta a estímulos mecânicos, farmacológicos ou gustatórios. A saliva não estimulada é a secreção basal ou aquela saliva obtida sem nenhum estímulo.

O teste Saxon foi utilizado em um estudo realizado por KHOLER e WINTER (1985, p.1128-1132), para detectar a quantidade de saliva estimulada com uma esponja. Para tanto, um pedaço de esponja estéril foi colocado em um tubo plástico e esse conjunto pesado em uma balança analítica. O paciente que iria se submeter ao teste engolia toda saliva existente na boca e mascava por 2 minutos a esponja. A seguir a esponja era colocada dentro do tubo plástico e pesada novamente. Diferença do peso da esponja com saliva e sem saliva correspondia ao valor líquido da saliva total coletada. A média obtida foi de 2,75 g de saliva total, coletada em um grupo de 25 pacientes durante 2 minutos, os pacientes em estudo eram considerados saudáveis e sem relatos de xerostomia. A partir deste teste e outros semelhantes, BANDEIRAS-TARABAY et al. (1997, p. 433-441) sugeriram que cada 1 grama de massa de saliva corresponde a 1 mililitro de saliva produzida.

A velocidade do fluxo salivar (VFS) pode ser calculada dividindo-se a quantidade de saliva secretada pelo tempo de coleta da saliva, medida em mL/min. (OLSSON et al. 1991, p. 273-279)

A saliva total não estimulada pode ser coletada pelo método de drenagem, onde o paciente inclina a cabeça para frente e permite que a saliva seja retida no assoalho bucal. Em seguida o paciente engole toda a saliva que está na boca, a partir deste momento são cronometrados 5 minutos deixando que a saliva esorra

através do lábio inferior para dentro do pote de coleta. Ao término do tempo estipulado para a coleta, o paciente expectora a saliva residual da boca (NAVAZESH; CHRISTENSEN, 1982, p. 1158-1162).

A Academia de Ciências de Nova Iorque indica que o estímulo mecânico (parafina, goma base neutra para chicletes ou pedaços de látex) deve ser o mais apropriado para a coleta da saliva, pois outros agentes gustatórios se dissolvem na saliva total e podem interferir na análise da saliva coletada. O látex possui a desvantagem de ser desagradável à mastigação, porém permite a esterilização e não absorve saliva (ATKINSON, 1993, p. 238-251).

Para avaliação de xerostomia, valores menores que 0,7 mL/min obtido com teste de saliva não estimulada são considerados hipossalivação, enquanto a velocidade de fluxo salivar normal é de 1-3 mL/min (KRASSE, 1988, p. 113).

2.5 XEROSTOMIA

O termo xerostomia foi introduzido na língua inglesa em 1888 por HUTCHINSON. Este autor, desde aquela época, utilizava a folha seca do *Pilocarpus jaborandi*, que contém como princípio ativo a Pilocarpina, para tratamento dos pacientes que apresentavam queixa de boca seca (SREEBNY; VALDINI, 1989, p. 197-204). A xerostomia é inicialmente causada pela diminuição marcante da saliva. Embora não seja uma doença e sim um sintoma, pode ser um alerta para a presença de doenças sistêmicas importantes (VISSINK et al., 1988a; p. 179-185; SREEBNY; VALDINI, 1988, p. 451-458).

Na odontologia os sintomas da xerostomia mostram grande variabilidade de indivíduo para indivíduo, mas incluem dificuldade em manter as mucosas úmidas, maior necessidade de ingestão de líquidos, dificuldade de mastigação e deglutição de alimentos secos, dificuldade para falar, adaptação de próteses, ardência bucal, alteração do paladar, halitose. Ainda são relatadas fissuras na região das comissuras, sialoadenites, aumento do número de cáries, hipersensibilidade ao frio e ao calor, dificuldade de ingerir alimentos ácidos e condimentados (ATKINSON; WU, 1994, p. 409-416; STACK; PAPAS, 2001, p. 15-17).

SAUNDERS, HANDELMAN (1992, p. 116-121), WU e ARBOR (1993, p. 301-306) demonstraram que muitos fármacos são capazes de causar alterações de

natureza quantitativa e/ou qualitativa na produção de saliva humana. Tais medicações podem causar xerostomia, pois possuem propriedades anticolinérgicas. Dentre elas destacam-se principalmente as drogas de ação sobre o sistema nervoso central (PANKHURST et al., 1996, p. 56-62).

O paciente de terceira idade é freqüentemente acometido por xerostomia, pois a maioria das drogas prescritas possui ação anticolinérgica. Os grupos de drogas mais comuns compreendem os antidepressivos, anti-histamínicos, drogas para doença de Parkinson, diuréticos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, anticolinérgicos, e agentes antineoplásicos (ETTINGER, 1996, p. 409-412).

Além desses medicamentos, os opióides, ou seja, os analgésicos de ação central também podem acarretar xerostomia. Foram observados 19 pacientes tratados com drogas opióides e estes demonstraram redução severa da secreção salivar, além de relatarem dificuldade de falar, engolir e perda do paladar (MERCADANTE et al., 2000, p. 529-531).

A xerostomia pode ser causada por diversos fatores além das drogas, tais como vômitos, diarreia, suor excessivo, hemorragia, poliúria na diabetes, doenças sistêmicas, doenças psicológicas, radioterapia, quimioterapia e tumores (ETTINGER, 1996, p. 409-412; WASNICH et al., 2003, p. 411-417).

A hipossalivação também causa atrofia das papilas filiformes da língua, ulcerações na mucosa, aumento do volume das glândulas salivares, aumento de formação de placa, cáries nas raízes de dentes, dificuldade de adaptação de próteses e perda do paladar (STACK; PAPAS, 2001, p. 15.)

2.6 DOENÇAS SISTÊMICAS

2.6.1 Síndrome de Sjögren

Os primeiros sintomas da síndrome de Sjögren foram descritos em 1888 por W. B. HADDEN, que relatou alterações de fluxo salivar e ausência de fluxo lacrimal, e descreveu que a língua destes pacientes era vermelha e seca como pele de crocodilo. Este pesquisador já utilizava a tintura de Pilocarpina para o tratamento destes sintomas, porém não relacionou estas alterações com alguma síndrome (VIVINO, 2001, p. 1-3).

Em 1892, Mikulicz descreveu as alterações ocorridas na glândula salivar e lacrimal, verificando uma tumefação das glândulas salivares, relacionando tais lesões a um processo infeccioso. Somente em 1933 Henrik Sjögren, um oftalmologista sueco, descreveu a síndrome com detalhes clínicos e histológicos. Henrik Sjögren caracterizou a síndrome com os seguintes achados: xerostomia, ceratoconjuntivite, faringite, laringite seca. Em 1951 Sjögren ampliou sua observação, e incluiu a poliartrite, mais comum em mulheres de 40 a 60 anos (TOMMASI, 1975, p. 28-32).

A síndrome de Sjögren (SS) é uma desordem inflamatória crônica, auto-imune, caracterizada por infiltração linfocítica nas glândulas exócrinas, em particular das glândulas lacrimais e salivares e de tecidos extraglandulares. O infiltrado linfocítico começa ao redor dos ductos e posteriormente o parênquima glandular é substituído pelo tecido linfoepitelial que envolve os lóbulos glandulares levando à diminuição da produção de saliva e lágrima. A síndrome de Sjögren pode ser primária (SSP), afetando somente as glândulas salivares e lacrimais sem estar em associação com outra doença auto-imune ou ainda, secundária, quando está associada com outra doença auto-imune, como artrite reumatóide ou lupus eritematoso (ANAJA; TALAL, 1997, p. 1561-1580).

Sjögren verificou ainda, inflamação crônica das parótidas, sem supuração, porém exacerbações recorrentes que levavam a uma hipertrofia permanente, esclerose ou atrofia, numa combinação irregular, dotada de manifestações como hemossedimentação, hipertermia e sintomas artríticos (FOX, 1997, p. 283-287). Esta doença acomete principalmente o sexo feminino, com uma prevalência de nove mulheres para um homem e idade de estabelecimento dos sintomas em torno dos 40 a 65 anos; em crianças é rara (LIQUIDATO et al., 2002, p. 363-367).

A Síndrome de Sjögren é uma doença auto-imune crônica, onde os linfócitos infiltram-se por estas glândulas provocando diminuição da produção de saliva e lágrimas. Além das características principais: secura nos olhos e na boca, pode também causar secura da pele, nariz, vagina e afetar órgãos do corpo, inclusive os rins, vasos sangüíneos, pulmões, fígado, pâncreas e cérebro. Fadiga e dor nas articulações podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida do paciente. Estima-se que quatro milhões de americanos tenham a síndrome de

Sjögren, muitos deles sem diagnóstico. Mulheres jovens com Sjögren podem apresentar complicações na gravidez.

Vários pesquisadores concluíram que a sialometria é de fundamental importância para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren, e que uma integração com outras especialidades proporciona um diagnóstico mais preciso (LIQUIDATO et al., 2002, p. 363-367, KORN et al., 2002, p. 627)

Os pacientes com síndrome de Sjögren primária apresentam uma saliva com grande conteúdo de albumina, provavelmente pela ruptura de mucosa frágil (ALMSTÅHL et al., 2001, p. 345-352). As manifestações iniciais da síndrome de Sjögren são: xerostomia, xeroftalmia, artrites, parotidite, fenômeno de Raynaud, fadiga.

Vários são os autores que sugerem a produção de um anticorpo antiducto salivar destruindo a glândula salivar. Os pacientes teriam anticorpos, que reconheceriam antígenos teciduais humanos na saliva e no sangue periférico. A maioria das células que compõem o infiltrado tecidual (60 a 70%) é de linfócitos TCD4 e linfócitos B. No entanto, existe uma hiperatividade das células B com produção mono ou policlonal de imunoglobulinas IgM e IgG. As células epiteliais das glândulas salivares menores expressam citocinas como interleucina 1 β , interleucina 6 e TNF α . A resposta auto-imune é direcionada para as ribonucleoproteínas Ro/SS-A, com duas cadeias protéicas de 52 e 60 kDa citoplasmática e La/SS-B (nuclear) de 48 kDa. O mecanismo que pode ser o responsável pelo processo auto-imune é a apoptose das células epiteliais (LIQUIDATO, 2002, p. 363-367).

Estudos recentes sobre a patogenia em modelos animais e humanos têm examinado a clonalidade dos infiltrados de células T, a produção de citocinas pelos linfócitos e pelo epitélio das células glandulares, fatores neuroendócrinos e hormonais que afetam a secreção glandular e a estrutura dos antígenos reconhecidos pelas células B e T. Estudos na Síndrome de Sjögren permitem comparar linfócitos do sangue com aqueles das lesões do tecido glandular, alterações importantes na microestrutura glandular modificariam a iniciação e perpetuação da resposta auto-imune.

Apesar de a SS não ser uma doença hereditária, parece ter alguma relação com origem familiar, pelo fato de que parentes dos pacientes afetados com SS

apresentam aumento na ocorrência de outras doenças auto-imunológicas (BORAKS, 1996, p.187-189).

Para diagnóstico de SS secundária, são necessários vários exames complementares, exames laboratoriais, auto-anticorpos para antígenos nucleares (anti-SS-A, anti-SS-B) são positivos para os portadores da SS. A sedimentação dos eritrócitos e o nível sérico de imunoglobulinas são tipicamente elevados.

O exame sialográfico dos portadores de SS, embora não específico, é importante no conjunto de exames já que a sialectasia é um achado comum.

A sialografia é considerada o método de diagnóstico por imagem mais específico para SS, onde sialectasias estão presentes em cerca de 60% dos pacientes. O contraste a base de iodo é introduzido no ducto da glândula salivar escolhida (geralmente parótidas), e uma radiografia é feita da glândula, puntiforme (áreas esféricas até 1 mm de diâmetro), globular (áreas com 1 a 2 mm), cavitário (glóbulos coalescentes de vários tamanhos, deformando o ducto principal da glândula) ou destrutivo (estágio final da doença) (TOMMASI, 1975, p.28-32).

A cintilografia das glândulas salivares é um método sensível e utilizado especialmente nos estágios iniciais da SS, para uma avaliação da função global das glândulas. Normalmente utiliza-se tecnécio radioativo. É um exame com custo relativamente elevado e envolve exposição à radiação.

A ultra-sonografia (USG) das glândulas salivares tem sido utilizada por investigadores no diagnóstico de lesões das glândulas salivares, é um exame sem radiação e sem riscos de complicações para os pacientes.

O sinal ultra-sonográfico mais característico na SS é a falta de homogeneidade do parênquima glandular.

Algumas alterações laboratoriais inespecíficas podem estar presentes na síndrome de Sjögren, como anemia leve (25%), leucopenia (10%), elevação velocidade de hemossedimentação (60-90%) e de proteína C reativa (5%), hipergamaglobulinemia (80%), presença de crioglobulinas (30%). O fator reumatóide está presente no soro de 50% a 60% desses pacientes e fatores antinucleares em até 90% (LOPEZ; FERRER, 1999, p. 322-326).

O anti-SSB/La pode ser demonstrado em 40% a 70% dos pacientes com a forma primária (SSP) e em até 50% dos com a forma secundária (SSS). Este tem grande associação com a SS, mas o anti-SSA/Ro, presente em 55% a 90% dos

pacientes com SSP, não é específico. Os pacientes com SS sempre apresentam a associação entre esses dois anticorpos.

As doenças auto-imunes mais comumente associadas com a SSS são a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica, a cirrose biliar primária, a hepatite crônica ativa, a polimiosite, a doença de Addison, a tiroidite auto-imune, a doença mista do tecido conjuntivo (BRAZ et al., 2000, p. 98-105).

A síndrome de Sjögren secundária ocorre em 15% a 40% dos pacientes com artrite reumatóide e em cerca de 8% a 30% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. A SSS é dez vezes mais freqüente nos pacientes portadores de tiroidite de Hashimoto que nos controles saudáveis, e 50% dos pacientes com SSP possuem anticorpos antitireoglobulina e sinais de disfunção tireoideana com elevação dos níveis de TSH (LOPEZ; FERRER, 1999, p. 322-326).

Em um estudo realizado em 29 indivíduos não foi encontrada diferença significativa na microbiota periodontal dos pacientes com SSS e SSP quando comparados com o grupo controle (KURU et al., 2002, p. 92-102).

Embora não tenha sido encontrada diferença na microbiota periodontal, infecções fúngicas são freqüentes, principalmente por *Candida albicans* em pacientes portadores de síndrome de Sjögren primária e secundária. Todavia, a quantidade de *Candida albicans* não esteve relacionada com o fluxo salivar (DOTTO et al., 2000, p. 11-15).

2.6.2 *Diabetes Mellitus*

Vários autores relataram que a *Diabetes Mellitus* é uma patologia que também apresenta como sintoma a xerostomia (ASTOR, et al. 1999, p. 4760; VISSINK, et al., 1988, p. 166; SREEBNY; VALDINI, 1988, p. 451-458).

Correa (1988) induziu *Diabetes* tipo 2 em ratos com administração de estreptozotocina e observou uma diminuição do tamanho dos ácinos seromucosos dos ductos granulosos e intercalares. Houve deposição de gordura na glândula e aumento na densidade dos vasos e dos ductos estriados intralobulares. A falta de insulina alterou várias atividades enzimáticas das glândulas, especialmente a peroxidase de exportação e o ácido siálico. A glândula apresentou focos de necrose e pouco respondeu ao estímulo de secretagogos.

RUSSOTO (1981, p. 594-598) relatou como causa primária da xerostomia é o pobre controle da glicemia. O envolvimento da glândula parótida pode ocorrer em 25% dos pacientes com *diabetes*, onde a glicose é pouco controlada, e especialmente em *diabetes* tipo 2 (insulino-dependentes).

Os pacientes diabéticos apresentam uma diminuição do fluxo salivar e da quantidade de proteínas da saliva. Muitas proteínas salivares possuem a propriedade antimicrobiana e auxiliam na regeneração do tecido epitelial. Sendo assim, os pacientes diabéticos possuem uma diminuição destas propriedades. Uma das proteínas alteradas nos pacientes diabéticos é a salivatina (proteína rica nos aminoácidos prolina, glucina, glutamina e ácido glutamínico). Esta proteína potencializa a liberação da insulina estimulada pela glicose, e diminui a liberação de glucagon estimulado pela arginina. Logo, a salivatina diminui a hiperglicemia após as refeições e mantém o nível de glicose sanguínea normal (KIMURA et al. 2001, p. 354-258).

2.6.3 Doenças Renais

Os pacientes com doenças renais, apresentam complicações bucais, as quais incluem candidose e xerostomia. A xerostomia é a mais comum das manifestações bucais (STACK; PAPAS, 2001, p.15-17). Estes pacientes apresentam tais complicações, devido à restrição da ingestão de líquido necessária pela diminuição do débito urinário. Os pacientes também apresentam maior quantidade de cálculos dentários, provavelmente causado pela alteração da relação cálcio/fosfato no sangue (RAY, 1989, p. 52-55).

2.7 DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

2.7.1 Depressão

Vários autores têm relatado que pacientes com alterações psiquiátricas queixam-se de secura bucal. As alterações depressivas onde a secura bucal está presente são 20% mais freqüentes em mulheres do que homens. A idade mais comum está entre 30 e 59 anos (BOGETTO et al., 1998, p. 378-385).

A literatura relata que a sensação de ardência bucal acompanha freqüentemente pacientes com xerostomia. As associações psiquiátricas com xerostomia e ardência bucal são relatadas nos casos de depressão, cancerofobia, hipocondríacos e ansiedade crônica (ROJO, L. et al., 1993, p. 308-311).

A depressão ocorre usualmente após os 65 anos de idade e dados estatísticos relatam que a população idosa aumenta mundialmente a cada ano. Os pacientes com depressão relatam freqüentemente xerostomia, além de outros sintomas. O tratamento da desordem é com antidepressivos, droga potencialmente xerostômicas. Assim, medidas rigorosas de prevenção de cáries, problemas periodontais, e de dieta devem ser adotados a estes pacientes (BERGDAHL, 2000, p.1652-1658).

2.7.2 Anorexia Nervosa

A anorexia nervosa é uma doença psiquiátrica caracterizada pelo hábito anormal de se alimentar, podendo resultar em baixo peso corporal com sérias conseqüências médicas. O termo anorexia significa perda de apetite por motivos nervosos. Foi descrita pela primeira vez, em 1868, por William Gull, e definida como uma desordem caracterizada pela incapacidade de manter o peso normal, sendo que o paciente possui uma imagem distorcida do seu corpo (GURENLIAN, 2002, p. 219-233).

A anorexia é dividida em 2 tipos, pacientes que drasticamente restringem sua alimentação e pacientes que utilizam laxativos para não absorverem os alimentos.

A anorexia ocorre principalmente em jovens na faixa etária entre 14 e 18 anos, mais em mulheres na proporção de 10:1. É uma desordem com

predominância em leucodermas, em pessoas de nível sócio econômico alto, nas profissões de dançarinas, modelos, atrizes, ginastas e outras, onde o corpo é muito valorizado (GURENLIAN, 2002, p. 219-233).

As manifestações clínicas e complicações sistêmicas são encontradas em várias partes do corpo. As alterações bucais comumente encontradas são erosão do esmalte dental, cáries dentárias, aumento de volume das glândulas parótidas, hipersensibilidade dentinária, queilite angular, xerostomia e trauma nas mucosas. A xerostomia parece ser causada pela desidratação, abuso de diuréticos e laxantes, estresse e uso de antidepressivos. As alterações cardiovasculares são hipotensão, arritmias, cardiomiopatias e prolapso de válvula mitral. As alterações endócrinas e metabólicas são hipocalcemia, hipoglicemia, hipotermia, hipocortisolismo, amenorréia, osteopenia e osteoporose. Cálculos renais, infertilidade, pele e cabelos secos, pouca massa muscular, pouco cabelo, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatias também são encontrados. As alterações psicológicas mais comuns são dificuldade de concentração, depressão, manias obsessivas (particularmente com alimentos). A etiologia da anorexia nervosa é baseada em fatores biológicos, psicológicos e sociais. Estudos em famílias e em gêmeos sugerem que um componente genético fraco pode existir para a etiologia da anorexia (GURENLIAN, 2002, p. 219-233).

Estudos mostram que os níveis de serotonina e leptina são baixos nos pacientes com anorexia. O diagnóstico da anorexia é complexo, porque não existe um exame específico para a sua confirmação, embora algumas alterações hematológicas e hormonais já foram descritas (GURENLIAN, 2002, p. 219-233).

O tratamento da anorexia nervosa consiste em psicoterapia e um controle rígido da dieta por nutricionista ou nutrólogos. Drogas como antidepressivos podem ser utilizadas nos casos severos. O índice de mortalidade na anorexia é de 10 a 20% dos casos. Em geral, cinquenta por cento dos casos evoluem para cura completa (GURENLIAN, 2002, p. 219-233).

2.7.3 Bulimia Nervosa

A bulimia nervosa é uma síndrome que compreende acessos bulímicos seguidos de uma sensação de culpa, depressão pela perda do controle, associada a

vômitos como meio de controle de peso. O uso de diuréticos, laxativos, hormônios tireoidianos e atividade física excessiva podem estar presentes.

A prevalência da bulimia é maior em mulheres, em cerca de um a três por cento da população Americana. No Brasil não há dados exatos (MORENO, 2001, p. 1-14). A bulimia é caracterizada por hábitos alimentares compulsivos, onde o indivíduo ingere grande quantidade de alimentos e depois provoca o próprio vômito, podendo também fazer uso abusivo de laxantes, diuréticos e exercício físico. Os pacientes com bulimia normalmente possuem o peso corporal normal.

Complicações sistêmicas podem ser observadas como esofagite, gastrites, pancreatite e problemas renais (GURENLIAN, 2002, p. 219-233). Além de desidratação, hipocalemia (baixa quantidade de potássio no sangue), hipocloremia (baixa quantidade de cloro no sangue), tontura, parestesia e síncope. O paciente pode apresentar a face arredondada, devido ao aumento das parótidas (FAIRBURN, 1991, p. 3-9). A retenção hídrica reforça este aspecto. Outros sinais clínicos são: ulcerações na mucosa da boca, lesões nas articulações das mãos (sinal de Russel), devido aos traumas repetidos desta região contra os dentes no ato de provocar o vômito.

A ingestão alimentar pode alcançar até 15.000 calorias, porém, normalmente, oscila entre três e cinco mil calorias.

Nos casos severos as anormalidades cardiovasculares podem resultar em arritmias (MORENO, 2001, p. 1-14). A etiologia da bulimia pode estar associada com fatores genéticos, psicológicos e fisiológicos. A baixa quantidade de serotonina também tem sido associada à bulimia, já que a serotonina é responsável pela sensação de satisfação pós-alimentação e baixos níveis desta, prolongam o tempo de ingestão de alimentos.

Alterações psicológicas como depressão, ansiedade e abuso sexual também estão relacionados com o desenvolvimento da bulimia (MORENO, 2001, p. 1-14). Várias alterações bucais podem ser observadas nos pacientes com bulimia, perda do esmalte e dentina dos dentes por efeito químico dos ácidos gástricos e efeito mecânico da ativa movimentação da língua para vomitar.

2.8 HIV

A prevalência de xerostomia é maior em mulheres HIV positivas quando comparadas com mulheres saudáveis. Um estudo realizado por NAVAZESK (2003, p.693-698) relatou que as mulheres HIV positivas que apresentavam um nível de células CD4 menor que 200, foram as que relataram xerostomia mais severa. Foi confirmado que as mulheres HIV positivas apresentavam alteração das glândulas salivares submandibulares, sublinguais e parótidas, onde um infiltrado linfocítico foi encontrado no exame histopatológico. A imunossupressão na qual a presença de $CD4 \leq 200$ foi considerada um fator de risco para a hipofunção das glândulas salivares. As pacientes com medicações antvirais ativas (HAART) também apresentaram xerostomia, analisadas pelos testes de fluxo salivar estimulado e não estimulado (SCHIODT et al., 1992, p. 164-167).

Estudos relataram que HIV e HIV-SS (HIV com S. SJÖGREN) são doenças onde ocorre aumento de volume das glândulas salivares maiores e xerostomia (SCHIODT et al., 1989, p. 415-425).

Em um estudo em 355 pacientes adultos a xerostomia e o aumento de volume das glândulas salivares foram encontrados em média de 16% dos casos. (SMITH; RAJDEO, 1988, p. 742-745).

2.9 RADIOTERAPIA

A radioterapia constitui uma modalidade de tratamento primário para as neoplasias malignas de cabeça e pescoço, porém este tratamento traz complicações para o organismo, bem como para a boca.

As glândulas salivares dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço apresentam no início uma reação inflamatória aguda. O quadro histopatológico é caracterizado por infiltrado inflamatório agudo, onde os leucócitos polimorfonucleares, neutrófilos e eosinófilos concentram-se junto aos septos interlobulares, formando focos de supuração em torno das estruturas acinares. A medida que o processo inflamatório vai se tornando crônico, ocorre a perda dos ácinos e fibrose intralobular, apesar da manutenção das estruturas ductais (KASHIMA; KIRKHAM, 1965, p. 271-291).

Muito provavelmente, a lesão da radiação das glândulas salivares é causada pelo efeito direto desta energia sobre as células secretoras e ductais, porém JANSMA et al. (1992, p. 2171-2180) sugeriu que o dano causado à glândula é secundário à lesão das finas estruturas vasculares, permeabilidade capilar aumentada, edema intersticial e resposta inflamatória. A lesão da radiação é causada pelo efeito direto desta energia sobre as células secretoras e ductais. As células mucosas e serosas são comprometidas com a radiação, porém as células serosas sofrem degeneração mais rapidamente. Com a cronificação do processo inflamatório, ocorre uma progressiva fibrose intersticial, degeneração dos ácinos e atrofia glandular. A degeneração e a fibrose das paredes dos vasos sanguíneos é seguida pela incapacidade da glândula de secretar saliva (RUBIN; DOKU, 1976, p.731-739).

Quando a glândula salivar é exposta a doses totais de radiação superiores a 3000 cGy pode apresentar o risco de desenvolver xerostomia. Durante a exposição à radiação, os ácinos serosos são afetados mais precocemente do que os ácinos mucinosos, resultando em uma secreção viscosa. A lesão à glândula salivar, pode ser permanente ou temporária dependendo da dose da radiação (KASHIMA; KIRKHAM, 1965, p. 271-291).

Os efeitos da radiação sobre a glândula são permanentes quando a exposição é superior a 5000 cGy. A qualidade e a quantidade da saliva já se alteram na primeira semana. Atividades básicas como as de comer, engolir e falar ficam dificultados e o paciente necessita tomar muita água para compensar (DREIZEN et al, 1977, p. 99-104).

A quantidade de *Streptococcus mutans* e lactobacilos cresce rapidamente. O pH da saliva altera de 6.5 - 7.0 para 5.0 - 5.5, onde é chamado de pH crítico para a desmineralização do esmalte dentário. A mucosa bucal fica exposta a agressões químicas, físicas e de microorganismos favorecendo o aparecimento de mucosite. Outras complicações da radiação incluem trismo (fibrose dos músculos da mastigação, dificultando a abertura bucal), osteorradionecrose, infecções fúngicas e bacterianas (PAPAS, et al., 1993, p.2-10).

A saliva dos pacientes pós-irradiados apresenta aumento na quantidade de lactoferrina, causado provavelmente pelo extravasamento de líquido do tecido inflamado. Ocorre também uma diminuição do número de *F. nucleatum*, *P. intermedial* e *P. nigrescens* (ALMSTÄHL et al., 2001, p. 345-352).

Deve-se tomar cuidado para que este paciente não fique debilitado, principalmente por não conseguir alimentar-se corretamente (ASTOR; HANFT; CIOCON, 1999, p. 476-479).

2.10 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia destrói as células cancerosas na fase da replicação do DNA. As células cancerosas de replicação rápida são destruídas a uma velocidade desproporcionalmente maior que as células saudáveis, justificando a diminuição das células cancerosas mais rapidamente que as células normais (SADLER et al., 2003, p.28-36). A quimioterapia induz a imunossupressão e causa mudanças na microbiota bucal, permitindo infecções oportunistas por fungos, bactérias, e vírus. Hemorragia e necrose podem ocorrer nos tecidos bucais. Conseqüências destas condições incluem dificuldade para engolir, falar e se alimentar corretamente (SADLER et al., 2003, p.28-36).

As principais seqüelas da quimioterapia são xerostomia, mucosite, infecções e hemorragia bucal. Dentre as drogas quimioterápicas que causam estas seqüelas

citam-se as mais freqüentes: a Adria, a Ara-c, a Fludara, o Gemcy, o Topotecan, a Ida, o MTX e o Taxol (SADLER et al., 2003, p. 28-36).

2.11 PACIENTES IDOSOS

As glândulas salivares dos pacientes idosos apresentam diminuição das células dos ácinos, estreitamento dos ductos, substituição do parênquima glandular por gordura, resultando em uma saliva com alta viscosidade (BIVONA, 1998, p.46-52).

Os pacientes idosos podem apresentar perda de 25% do volume das células parenquimais morfológicamente ativas encontradas em crianças, sendo substituídas por tecido conjuntivo fibroso ou gorduroso. Pode ocorrer uma perda de aproximadamente 50% da estrutura acinosa das glândulas submandibulares. Esta perda reduziria muito o fluxo salivar. Indivíduos idosos e portadores de prótese total com xerostomia relatam vários problemas como dor, presença de ulceração na mucosa, diminuição na retenção da prótese, sensação de queimação bucal, disgeusia, dificuldades na mastigação e deglutição (PEDERSEN, 2002, p. 117-129).

O balanço hídrico em pacientes idosos é um grande desafio, sendo a principal causa de desidratação dos tecidos corporais. O equilíbrio hídrico se torna negativo quando a perda de água é maior que a reposição, resultando na diminuição das secreções dos tecidos do organismo (MASSLER, 1979, p. 489-91).

O envelhecimento das glândulas sublinguais humanas se inicia com a atrofia acinar seguida do aumento do número de ductos e/ou estruturas ductiformes culminando na substituição do parênquima por tecidos fibroso ou adiposo. Simultaneamente o infiltrado mononuclear passa de focal para difuso. Oncocitose e vasos sangüíneos congestos também aumentam com a idade (AZEVEDO, 2003, p.86).

2.12 MEDICAMENTOS

Os medicamentos são constantemente apontados na literatura como fatores de desenvolvimento da xerostomia. WU e ARBOR (1993, p.301-306) relataram o envolvimento de mais de 400 medicamentos que poderiam causar xerostomia. As

principais drogas que causam xerostomia incluem aquelas de ação sobre o sistema nervoso central, drogas que atuam sobre o sistema cardiovascular, drogas que atuam sobre o aparelho renal, alguns anti-histamínicos e drogas que atuam sobre o sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático). Entre estes medicamentos listados, vários são de uso constante e prolongado pela população. A seguir a lista de medicamentos com comprometimento da salivação:

- Diuréticos – ex: Furosemida
- Anti-hipertensivos – ex: Clonidin, Metildopa
- Antidepressivos – ex: Antidepressivos tricíclicos e os Inibidores da MAO.
- Anti-histamínicos – ex: Prometazina, Difenidramina
- Ansiolíticos – ex: Diazepínicos
- Descongestionantes
- Anticolinérgicos – ex: Atropina, Hioxina
- Antipsicóticos – ex: Fenotiazina, Troxantinas

BIRGMAN et al. (1992, p.12-14) realizaram um estudo com 170 pacientes usuários de cardiopônicos, diuréticos, vasodilatadores e anti-hipertensivos, a fim de verificar os efeitos de tais drogas sobre a cavidade bucal. Constatou-se que 44,9% dos pacientes apresentavam hipossalivação, principalmente aqueles que tomavam anti-hipertensivos com ação central.

As células secretoras das glândulas submandibulares e sublinguais possuem inervação simpática que quando estimuladas, produzem aumento na secreção de saliva viscosa. Os agonistas adrenérgicos afetam a secreção da parótida, principalmente através de influências hormonais sobre as células secretoras e as respostas vasomotoras. A inervação simpática possui menos efeito sobre as parótidas do que sobre as glândulas submandibulares e sublinguais. As glândulas salivares menores reconhecem a inervação simpática e respondem à estimulação por meio da secreção de saliva rica em proteínas.

As células secretoras das glândulas salivares possuem receptores adrenérgicos do tipo alfa e beta (fármacos anti-hipertensivos - antiadrenérgicos, possuem afinidade aos receptores alfa e beta). A estimulação dos receptores adrenérgicos sobre as células secretoras tem efeito qualitativo semelhante aos fármacos agonistas colinérgicos (Pilocarpina e Neostigmina). Estes que estimulam

os receptores colinérgicos muscarínicos, em virtude da estimulação da secreção de água e eletrólitos.

Drogas anti-hipertensivas têm como mecanismo de ação a redução do fluxo simpático de várias formas, inibindo a recaptação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), diminuindo a neurotransmissão adrenérgica ou por diminuir a resposta ao estímulo simpático junto aos receptores alfa e beta. Há um bloqueio do estímulo simpático nestes receptores diminui-se o estímulo secretagogo nas glândulas submandibulares, parótidas e sublinguais.

Os usuários de reserpina, clonidina e metildopa possuem alteração na VFS. Estes fármacos encontram-se entre os causadores de xerostomia, dificuldade de deglutição e fala, além do aparecimento de candidíase (SCULLY, 2003, p. 165-176).

Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da MAO causam efeitos anticolinérgicos, reduzindo o fluxo salivar. Assim como o lítio causa disfunção das glândulas salivares, com conseqüente redução do fluxo salivar, polidipsia, paralisia facial e da mandíbula (SCULLY, 2003, p.165-176).

A concentração de Na^+ na saliva dos pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos variou linearmente. A amitriptilina e a dotiepina reduzem significativamente o fluxo salivar e assim a secreção fica muito tempo em contato com as células do ducto, permitindo uma grande reabsorção de Na^+ da secreção primária, resultando uma secreção final com baixa concentração de Na^+ (HUNTER; WILSON, 1995, p. 988). As concentrações do K^+ só começam a alterar quando fluxo salivar é reduzido a menos de 1 mL/min. Estas drogas citadas reduzem o fluxo salivar a este nível, sendo assim a concentração do K^+ aumenta (HUNTER; WILSON, 1995, p. 983-989).

ONOFRE et al. (1997, p.333-338) relataram o efeito do isoproterenol sobre as glândulas salivares. Este medicamento é um agonista adrenérgico (o isoproterenol) que modifica o tamanho das glândulas salivares de ratos, aumentando o peso destas.

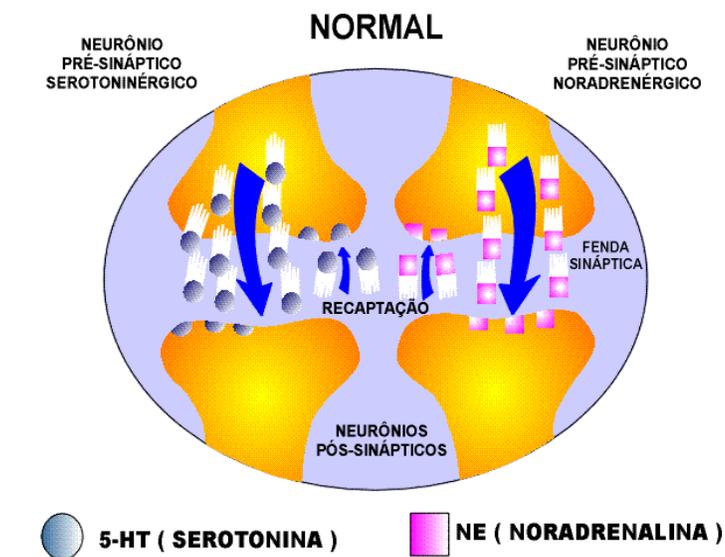
2.13 MECANISMO DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS NA FENDA SINÁPTICA

2.13.1 Normal

O neurônio é uma célula do sistema nervoso. O espaço entre dois neurônios é chamado de fenda sináptica, onde estão os neurotransmissores responsáveis por transmitir a informação de um neurônio para o seu alvo pós-sináptico (GOODMAN; GILDMAN, 1996, p.1430-1436).

A serotonina e a noradrenalina são dois neurotransmissores de grande importância no estudo da depressão (FIGURA -1).

FIGURA 1 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina e noradrenalina em situação normal



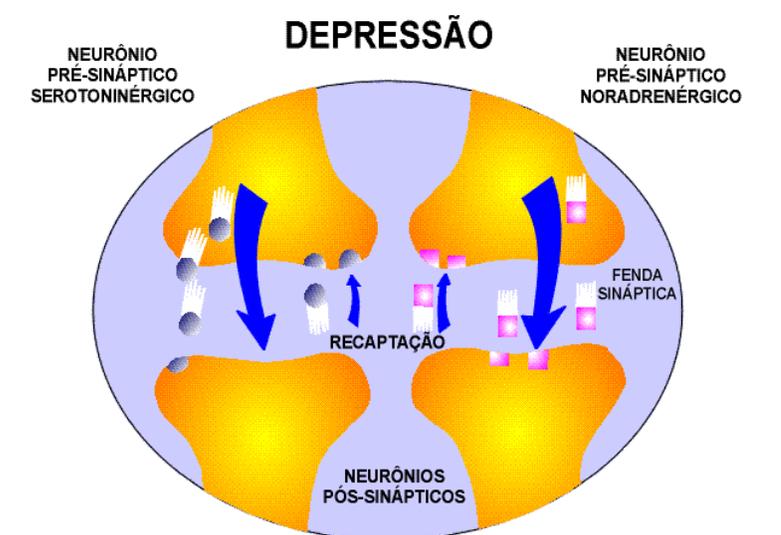
fonte: BALLONE, 2003

A insuficiência desses mediadores nas fendas é a principal hipótese científica para os distúrbios de humor (ansiedade, depressão, bulimia nervosa, anorexia, síndrome do pânico, fobias, etc) (BALLONE, 2003).

2.13.2 Situação de Depressão

O que provoca a diminuição dos neurotransmissores nas fendas ainda não foi cientificamente explicado, porém os antidepressivos mostram bons resultados no tratamento da maioria dos casos de depressão (BALLONE, 2003) (Figura-2).

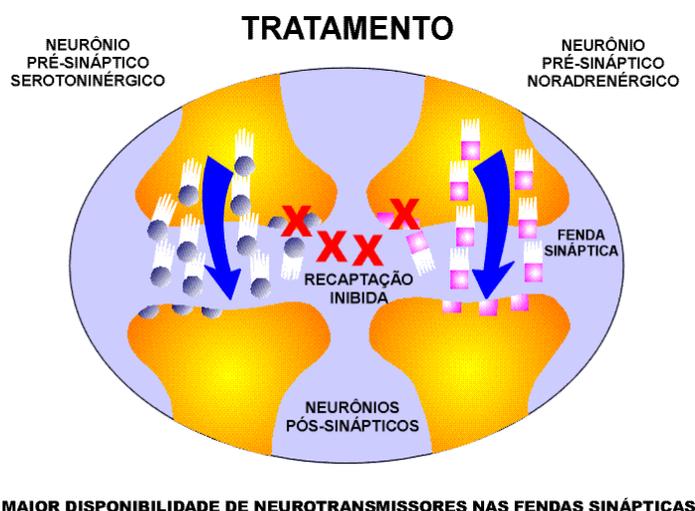
FIGURA 2 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina, noradrenalina em situação de depressão



DISPONIBILIDADE DE NEUROTRANSMISSORES REDUZIDA NAS FENDAS SINÁPTICAS

fonte: BALLONE, 2003

FIGURA 3 – Representação esquemática da fenda sináptica com a liberação dos mediadores químicos serotonina e noradrenalina durante o tratamento com antidepressivos



fonte: BALLONE, 2003

2.14 TRATAMENTO DA XEROSTOMIA

A abordagem terapêutica do paciente com xerostomia varia de acordo com determinadas características individuais. O tratamento tem como objetivo o alívio dos sintomas, prevenir ou corrigir eventuais seqüelas da disfunção salivar e a cura da doença sistêmica associada, mas depende basicamente da quantidade de tecido glandular funcionante. A constatação de que pelo menos parte da glândula salivar ainda pode ser estimulada aumentando sua produção, nos permite iniciar o tratamento com estimulantes tópicos (VAN DER REIJDEN et al., 1999, p.465-474).

O tratamento da xerostomia ainda é uma terapia empírica, pois nem sempre o uso de medicamentos que causam o estímulo da liberação da secreção salivar é adequado. O uso clássico de agentes agonistas colinérgicos é a terapêutica mais empregada, porém em função do estímulo aos receptores muscarínicos colinérgicos não só presentes nas glândulas salivares, mas em todos os órgãos e sistemas onde ocorrem inervação parassimpática, poderá ocorrer vários efeitos colaterais.

As principais drogas utilizadas atualmente no tratamento da xerostomia são: Pilocarpina, BETANECOL e CEVIMILINE (Evoxac), Ácido nicotínico, Bromexine

(*Adhatoda vasica*), Anethole-tridione (Sialor), Neostimine, Ácido Nicotínico, Alfa interferon e Vitamina A (LAMY, 2001, p.125-130).

A Pilocarpina é encontrada nas folhas de um arbusto da América do Sul *Pilocarpus jaborandi*. De todos os sialagogos, é a droga mais estudada até o momento. As drogas agonistas colinérgicas são substâncias que imitam as ações do neurotransmissor endógeno acetilcolina (ACh). A acetilcolina é o principal neurotransmissor liberado nas terminações nervosas das fibras pré e pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, e de algumas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. A (ACh) também constitui o principal neurotransmissor liberado dos eferentes somáticos que inervam a musculatura esquelética e de alguns neurônios do sistema nervoso central (VIVINO,2001, p. 1-13).

Os agonistas colinérgicos estimulam os receptores muscarínicos localizados nos tecidos inervados pelas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, produzindo uma resposta parassimpática em um órgão efector. Estas drogas são chamadas agonistas *muscarínicos* ou *parassimpaticomiméticos*.

Estes agonistas colinérgicos são classificados de acordo com sua origem e composição química. Tais agonistas são divididos em dois grupos: os ésteres da colina, que incluem a ACh e seus congêneres sintéticos e os alcalóides: a muscarina, pilocarpina e nicotina (SILVA, 2002, p.1370-1374).

STACK e PAPAS (2001) preconizaram que o tratamento da xerostomia deve ser realizado em várias fases:

1. Tratamento preventivo de problemas bucais e redução de placa:

Técnicas de escovação rigorosas, uso de fio dental e agente com flúor. Os produtos com flúor podem ser líquidos para bochecho diário (0,05% de fluoreto de sódio) ou semanais, com concentração de 0,2%. Estes produtos possuem função remineralizadora e preventiva de cáries. Vernizes com flúor também podem ser utilizados em aplicações profissionais. Visitas periódicas a cada 3 meses ao dentista para profilaxia devem ser rigorosas.

2. Prevenção de cáries e controle de placa

- Gel de fluoreto estanhoso 0,4% gel-kem Colgate.
- Solução de fluoreto de sódio para bochecho
- Clorexidina 0,12%
- Creme dental com flúor
- Verniz com flúor

3. Estimulantes e substitutos da saliva:

- Gomas de mascar sem açúcar
- Vegetais duros
- Saliva artificial com sais e fluoreto de sódio
- Gel umectante (Oral Balance)
- Pilocarpina HCL 1 mg/mL, até 5mL ao dia, (Pharma)
- Salivan
- Pastilhas sem açúcar

4. Hidratação do paciente

- Saliva artificial
- Saliva com enzimas (L P P)

5. Dietas especiais

- Evitar cafeína
- Evitar alimentos secos
- Evitar alimentos quentes, ácidos e apimentados
- Dietas especiais, alimentos úmidos e macios devem ser escolhidos, Condimentos e ácidos devem ser evitados por causarem ardência bucal. Os complementos minerais e vitamínicos podem ser prescritos em casos de deficiências.

6. Drogas e alternativas

- BETANECOL
- CEVIMILINE (Evoxac)
- Bromexine(Adhatoda vasica)
- Anetole-tridione (Sialor)
- Neostimine
- Ácido nicotínico
- Medicina alternativa
- Acupuntura

7. Líquidos para lubrificação e remineralização

- Líquidos com cálcio e fósforo (Caphosol)
- Líquidos para bochecho (0,05% fluoreto de sódio) ao dia
- Verniz com flúor (duraphat)
- Oralbalance gel para aplicar na língua, e entre próteses e a mucosa.
- Vitamina E (400 IU).

2.15 FÁRMACOS SIALAGOGOS

A Pilocarpina tem sido utilizada no tratamento da xerostomia de pacientes com Síndrome de Sjögren e pacientes irradiados, mas não foi testada em pacientes com xerostomia por medicamentos (ATKINSON; WU, 1994, p.409-416).

O CEVIMILINE é uma droga recentemente introduzida no mercado farmacêutico. Pouco se sabe sobre os seus efeitos colaterais. Sugere-se que o seu mecanismo de ação seja sobre o estímulo aos receptores muscarínicos do tipo M3, que tem sido demonstrado nas glândulas salivares (YASUDA; NIKI, 2002, p.67-73).

O BETANECOL, um agonista muscarínico, estimulante de receptores colinérgicos, tem sido apreciavelmente utilizado no tratamento da xerostomia de pacientes com Síndrome de Sjögren e irradiados, porém em pacientes que fazem uso contínuo de drogas anticolinérgicas e de ação central, ainda não foi testado. Isto

porque esta droga possui efeitos colaterais sobre a musculatura lisa e trato gastrointestinal, os quais impede o seu uso prolongado.

A distribuição de drogas na saliva possui importância farmacológica em dois aspectos, em primeiro lugar as drogas têm acesso ao meio bucal, a partir da circulação sistêmica, podendo afetar os microrganismos ou superfícies teciduais da boca. Embora estas influências sejam habitualmente indesejáveis, é concebível que uma droga desenvolvida para o efeito local, como a prevenção de cáries, possa ser administrada por via sistêmica para atingir uma concentração terapêutica constante na saliva, evitando assim, a necessidade de repetidas aplicações bucais. O segundo interesse farmacológico na saliva provém do fato de que as determinações de drogas na saliva podem proporcionar uma medida não invasiva da concentração plasmática livre das drogas (NEIDLE, 2000, p.701-717).

As drogas podem penetrar nos líquidos bucais a partir de diferentes fontes:

1. Difusão passiva através das células alveolares e ductais das glândulas salivares;
2. Difusão passiva do epitélio bucal.
3. Fluxo de massa de líquido a partir do sulco gengival.

Destas vias, a primeira é a mais importante, enquanto a terceira é a de menor relevância. Os fármacos lipossolúveis (Diazepam[®]) têm facilidade em equilibrar-se com a saliva, assim como drogas lipoinsolúveis dificilmente permanecem muito tempo na saliva.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho foi estudar o efeito da associação de drogas benzodiazepínicas, antidepressivas e da pilorcarpina sobre as glândulas parótidas de ratos por meio de:

- Análise macroscópica
- Análise histomorfométrica
- Velocidade de fluxo salivar

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O trabalho visou estabelecer um modelo de hipossalivação em ratos, induzida por drogas de ação central, e a partir da constatação de hipossalivação pela avaliação da velocidade de fluxo salivar, administrou-se um gel de Pilocarpina e verificou-se o efeito desta droga sobre as glândulas parótidas de ratos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Este estudo foi iniciado após a apreciação e a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tuiuti do Paraná, CEP-UTP (ANEXO 1).

4.2 MATERIAL E EQUIPAMENTOS

- Microscópio de luz Olympus BX50
- Câmera de vídeo Sony CCD-IRIS Color
- Software Image Pro Plus Version 4.5.0.29 for windows.
- Cabos para bisturi
- Pinças clínicas
- Pinças para dissecação
- Tesouras cirúrgicas
- Porta-agulhas de 16 cm
- Lupa
- Montagem em Permout
- 05 caixas de lamínulas de vidro para microscopia de 24x50mm
- Paquímetro MITUTOYO -N - 500 - MICAL-CD - 6 - CSM.
- Balança BEL MARK U₂ 10 A Italiana.

Reagentes

- Solução fixadora de HELLY
- Xilol I
- Xilol II
- Xilol III
- Álcool absoluto
- Álcool 95° GL
- Álcool 70° GL

- Hematoxilina de Harris
- Eosina de Lison

Drogas

- Benzodiazepínico (Diazepam) ®
- Antidepressivo Tricíclico (Tryptanol) ®
- Tiopental sódico (Cristália)
- Gel de Pilocarpina 3% (Cosmética farmacêutica)

4.3 AMOSTRA

A população que foi investigada neste estudo constituiu-se de 54 ratos machos do tipo *Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia da linhagem Wistar, com um peso médio de 200 g oriundos do Biotério Central da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Os animais de 120 a 150 dias, foram mantidos em gaiolas, com o número máximo de 5 animais por gaiola. Foram tratados com água e ração *ad libidum*, respeitando o ciclo claro-escuro.

Os ratos foram divididos em 3 grupos, sendo um grupo controle e dois grupos experimentais. Cada grupo foi constituído de 18 ratos.

A dosagem das drogas administradas nos ratos foi calculada com base no Manual de Drogas Veterinárias (ALLEN, 1998).

No primeiro grupo, denominado de TD, os ratos foram submetidos ao tratamento crônico com Tryptanol® pela manhã na dose de 2 mg/kg, administrada através da via subcutânea e com Diazepam® na dose de 4 mg/kg pela tarde, através da via intraperitoneal. Esse tratamento ocorreu por um período de 30 dias e as doses utilizadas estavam de acordo com o manual.

No segundo grupo, denominado de grupo TDP, os ratos foram cronicamente tratados com Tryptanol® na dose de 2 mg/kg por meio da administração subcutânea pela manhã. Com Diazepam® na dose de 4 mg/kg pela tarde, administrado pela via intraperitoneal, por um período de 30 dias. Após este período, esse grupo de animais recebeu, além deste tratamento acima citado, o gel de Pilocarpina a 3% por meio da administração tópica por um período de mais 30 dias, totalizando 60 dias de

tratamento. O gel foi aplicado com cotonete na mucosa bucal de cada rato deste grupo (TDP).

No terceiro grupo, denominado de controle (C), foi realizada a administração de solução salina 0,1% por via intraperitoneal, por 60 dias.

Após o período de tratamento, os animais foram devidamente sacrificados por meio da administração de tiopental sódico (100 mg/kg) e suas glândulas parótidas foram retiradas para a análise histomorfométrica e análise macroscópica.

4.4 COLETA DA SALIVA

Os ratos receberam a última dose das medicações 30 horas antes da coleta da saliva segundo a metodologia de (ONOFRE et al., 1997, p.333-338).

1. Os animais foram manuseados por contenção cervical e próximo à boca um pote plástico previamente pesado foi colocado, a fim de se coletar a saliva.
2. As amostras da saliva total foram obtidas através do método de coleta de saliva estimulada com Pilocarpina (ATKINSON, 1993, p.238-251). Para a obtenção destas amostras, cada rato recebeu via oral duas (2) gotas de Pilocarpina líquida com a concentração de 5%. Após esta administração, esperou-se dois minutos para coletar a saliva.
3. Imediatamente depois de terminada a coleta, os potes contendo saliva foram levados para o laboratório para proceder à pesagem em uma balança de alta precisão¹.

4.5 SIALOMETRIA

A velocidade do fluxo salivar foi obtida através do método de OLSSON et al. (1991, p. 273-279). Vários são os autores que utilizam este método, obtendo excelentes resultados (BROWN et al., 1976; LIMA, 1999).

Os valores de quantidade de saliva foram obtidos de acordo com a fórmula descrita abaixo:

¹ BEL MARK U₂ 10 A ITALIANA

$$\frac{\text{PESO DO POTE APÓS A COLETA(g)}}{\text{PESO DO POTE ANTES DA COLETA(g)}} = \frac{\text{PESO DA SALIVA}}{\text{TEMPO(2min)}} = \text{VELOCIDADE DO FLUXO SALIVAR (mL/min)}$$

4.6 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

Toda a parte experimental seguiu as normas para a Prática Didático-Científica para a vivissecação de animais, bem como os Princípios Éticos na Experimentação Animal, de acordo com a Lei 6.638, de 08 de Maio de 1979 (GOLDIM, 1995, p.1-85).

Para a análise histopatológica dos animais desse estudo, os mesmos foram devidamente anestesiados e sacrificados, por meio da administração intraperitoneal do Tiopental Sódico 100 mg/kg. A seguir, foi realizada a remoção de um segmento tecidual abrangendo a área próxima às glândulas parótidas direita e esquerda. O espécime tecidual, a massa glandular fresca, foi medida em um paquímetro digital² de alta precisão.

Após a tomada da medida da peça, esta foi colocada em um recipiente previamente identificado contendo solução fixadora de Helly ou Zenker-Formol (bicloreto de mercúrio, dicromato de potássio), durante 3 horas e lavado durante a noite. Decorrido o período mínimo de 3 horas para a fixação, as peças foram seccionadas transversalmente seguindo o sentido epitélio-tecido conjuntivo, desidratadas em álcool, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina sob a forma de blocos. Tais blocos foram montados em micrótomo³ e cortes foram obtidos com 4 micra de espessura. De cada animal foi confeccionada uma lâmina com as glândulas salivares, a qual foi submetida à coloração pela hematoxilina e eosina.

4.7 TÉCNICA DE COLORAÇÃO PELA HEMATOXILINA E EOSINA

Xilol I (15 minutos)

Xilol II (15 minutos)

Álcool absoluto (3 minutos)

Álcool 95o GL (3 minutos)

² MITUTOYO –N – 500 –MICAL-CD - CSM

³ Leica – R. M. 2145

Álcool 70o GL (3 minutos)
Água corrente (5 minutos)
Hematoxilina de Harris (5 minutos)
Água corrente (5 minutos)
Rápida passagem em solução álcool-ácido a 1%
Água corrente (5 minutos)
Eosina de Lison (2 minutos)
Álcool a 70o GL (3 minutos)
Álcool a 95o GL (3 minutos)
Álcool absoluto (3 minutos)
Xilol I (3 minutos)
Xilol II (3 minutos)
Xilol III (3 minutos)
Montagem em Permount

4.8 EXTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

A Pilocarpina foi extraída da planta *Pilocarpus Jaborandi* por meio de ensaios padronizados onde procedeu-se a extração e manipulação. As plantas cujos extratos mostraram maior atividade foram selecionadas para dar prosseguimento ao isolamento das substâncias ativas. Desta forma, as espécies foram coletadas em quantidades maiores para que fossem secas e moídas para a preparação dos extratos. A Pilocarpina pura foi caracterizada quimicamente. Após a extração do princípio ativo, esta substância foi submetida à manipulação. O gel foi manipulado com as substâncias e insumos inertes, para não mesclar a atividade farmacológica do princípio ativo.

Etapas:

1. coleta da espécie
2. identificação botânica
3. preparação dos extratos
4. manipulação da forma gel ora base

4.9 COMPOSIÇÃO DO GEL

O gel foi manipulado com o extrato de Pilocarpina na concentração de 3% em base emoliente para o uso oral, contendo pectina, gelatina e carboximetilcelulose (c.m.c.) como veículo, para que houvesse uma maior penetrabilidade na mucosa bucal e superfície das glândulas.

4.10 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

A análise das lâminas foi realizada através da microscopia de luz, utilizando-se um microscópio e o programa de computador IMAGE PRO PLUS versão 4.5 for windows. A reação tecidual frente à utilização do benzodiazepínico (Diazepam[®]), antidepressivo (Tryptanol[®]) e da Pilocarpina foi avaliada nos cortes histológicos.

Visando estabelecer as comparações entre os grupos C, TD e TDP, com relação ao número de células e/ou aumento do volume necessitou-se a utilização das variáveis apresentadas a seguir para obtenção destas diferenças, com base nos estudos de ONOFRE et al. (1997, p. 333-338).

4.10.1 Cálculo do Volume da Glândula Salivar Processada

Após as lâminas estarem prontas e terem sido avaliadas no programa Software IMAGE PRO PLUS versão 4.5 for Windows, foi realizado o cálculo do volume da glândula processada através da seguinte fórmula:

$$V_p = \frac{m}{d \cdot rf}$$

Onde m foi a massa fresca, d foi a densidade e rf foi o encolhimento, ou dobramento causado pelo processo histológico. Para estes cálculos, foi usado $d = 1.089 \text{ g/cm}^3$, obtidos pelo método de SCHERLE (SCHERLE, 1970, p.57-60). Para $rf = 0.7$, obtido pelo método de Taga e Sesso (ONOFRE 1997, p. 333-338)

4.10.2 Avaliação Histomorfométrica da Densidade do Volume Acinar e do Volume Total Acinar

Para esta avaliação foi usada a objetiva microscópica de 1000 X acoplada com o programa IMAGE PRO PLUS, onde uma grade com 10 linhas paralelas e 100 pontos simetricamente distribuídos em uma área quadrangular foram inseridos.

De acordo com WEIBEL (1969, p. 235-302), foram selecionados 40 pontos pelo sistema randomizado do programa, e contados os pontos que coincidiam com as imagens acinares (p_i), e número total de pontos (p_t) na glândula acinar. O volume (V_{vi}) foi calculado através da equação:

$$V_{vi} = \frac{P_i}{P_t}$$

Obtido o (V_{vi}) e o volume da glândula processada (v_p), foi calculado o volume total acinar (V_{ti}) com a equação:

$$V_{T_i} = V_{v_i} \cdot V_p$$

4.10.3 Avaliação do volume do Núcleo (VNI), volume do Citoplasma (VCYTI), volume Celular (VC).

O volume do núcleo das células acinares foi determinado pelas medidas de diâmetro ortogonais de 10 núcleos por lâminas usando uma objetiva de 1000 X. Foi calculada a medida do raio de cada núcleo através da fórmula:

$$r = \sqrt{d_1 \cdot d_2}$$

e o volume nuclear pela expressão:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$

O volume do citoplasma foi calculado a partir do volume da densidade do núcleo e do citoplasma, corrigido pelo efeito de HOLMES, (WEIBEL, 1969, p. 235-302).

Em cada lâmina foi contado o número dos pontos que coincidiam com os núcleos (p_n) e com o citoplasma (p_{cyti}) das células acinares da glândula. A correção da densidade do volume nuclear (p_{ncorr}) foi calculada pela equação:

$$P_{n_{corr}} = \frac{\frac{P_n}{P_n + P_{cyti}}}{K_o}$$

Este fator de correção foi estimado pelo efeito Holmes e recebeu o nome (k_o), calculado pela fórmula:

$$K_o = \frac{1 + 3 \cdot t}{2 \cdot d}$$

segundo WEIBEL (WEIBEL, 1969, p. 235-302), onde d foi o diâmetro do núcleo e t foi a espessura do corte da lâmina.

A densidade do volume do citoplasma foi corrigida pela equação:

$$P_{\text{cyti}_{\text{corr}}} = 1 - P_{\text{n}_{\text{corr}}}$$

Pela divisão (p_{cyticorr}) pelo (p_{ncticorr}) foi obtido R c/n, citoplasma sobre núcleos, das células acinares.

$$R_{\text{C/N}} = \frac{P_{\text{cyti}_{\text{corr}}}}{P_{\text{n}_{\text{corr}}}}$$

Com base no volume nuclear (v_{ni}) e c/n, foi calculado o volume do citoplasma (V_{cyti}) pela equação:

$$V_{\text{cyti}} = V_{\text{ni}} \cdot R_{\text{C/N}}$$

Foi também calculado o volume da célula pela fórmula:

$$V_{\text{c}} = V_{\text{ni}} + V_{\text{cyti}}$$

4.10.4 Determinação do Número Total de Células Acinares

O volume total de células acinares foi determinado pelo método II de AHERNE (AHERNE, 1967, p. 493-508) e pelo método de FLODERUS (FLODERUS, 1994, p. 76). A determinação do número de núcleos de células acinares foi obtida pelo método II de AHERNE (AHERNE 1967, p. 493-508), com um aumento de 1000 X acoplado ao programa IMAGE PRO PLUS. Foram selecionados 40 pontos randomizados em cada lâmina, e os pontos de imagens de núcleos que cruzavam (que coincidiam com o núcleo) com a grade, eram contados. A área (A) foi calculada em mm^2 pela área total da lâmina examinada, (d) à distância entre as linhas da

grade, (t) a espessura do corte da lâmina, volume da glândula processada (V_p), conseguindo-se o número total de células acinares (N) pela equação:

$$N = \frac{2n \cdot V_p}{A \cdot \left(\frac{c}{n \cdot d} + 2 \cdot t \right)}$$

O número de núcleos por volume de glândula (N_{vi}) foi calculado pela fórmula:

$$N_{vi} = \frac{n' \cdot t}{(t + 2 \cdot r - 2 \cdot K)}$$

Onde o (N_{vi}), foi o número de núcleos/mm³, n' = número de cortes nucleares e fragmentos/mm³, o t = espessura do corte da lâmina, r = raio e k = fator de correção por segmento nuclear, que corresponde ao menor fragmento observado. O (K) foi calculado pela fórmula:

$$r^2 = (r - K^2) + r \cdot f^2$$

$$t = 4 \mu\text{m}$$

O (rf) e o raio do menor fragmento nuclear observado. O (N) número de células acinares na glândula foi calculado pela fórmula:

$$N = N_{vi} \cdot V_p$$

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes utilizados para a realização da análise estatística foram:

- 1 - Teste de normalidade de LILLIEFORS
- 2 - Teste de homogeneidade de variâncias de BARTLETT
- 3 - Análise de variância ANOVA (critério de classificação)
- 4 - Teste de comparação múltipla de TUKEY

Testou-se a normalidade dos dados para cada grupo utilizando-se o teste de normalidade de LILLIEFORS e o teste de homogeneidade de variâncias de BARTLETT.

Quando a análise de variância ANOVA acusou diferenças entre as médias dos grupos em tratamento, utilizou-se o teste de TUKEY, para identificar quais os tratamentos diferiam entre si, a um nível de probabilidade ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

Visando comparar a existência de diferenças entre as médias das variáveis: peso da glândula salivar (mg) (PESO), tamanho da glândula salivar (mm) (TAMANHO), peso líquido da saliva (mg) (PLISAL), tamanho da glândula salivar fresca (mm) (TAGLASF), volume das células acinares (micro metro cúbico) (VC), número de células acinares $\times 10^6$ (N), em função do tipo de tratamento aplicado aos três grupos: Tryptanol[®] e Diazepam[®] (TD), Tryptanol[®], Diazepam[®] e Pilocarpina (TDP) e Controle (C), utilizou-se a análise de variância a um critério de classificação.

A tabela abaixo apresenta as estatísticas descritivas das variáveis: PESO, TAMANHO, TAGLASF, PLISAL, N e VC por grupo.

TABELA 1- ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS MÉDIAS DAS VARIÁVEIS: PESO, TAMANHO, TAGLASF, PLISAL, N, VC

Continua

GRUPO	PESO (mg)		TAMANHO (mm)		TAGLASF (mm)		PLISAL (mg)	
	Média	Desv. Padrão	Média	Desv. Padrão	Média	Desv. Padrão	Média	Desv. Padrão
TD	0,1806	0,0147	13,9933	0,8938	18,4239	0,7326	0,0358	0,0112
TDP	0,1567	0,0124	11,9844	0,7997	15,4067	0,6537	0,0830	0,0072
C	0,1594	0,0126	11,5211	0,4974	16,7322	0,7082	0,1529	0,0960
Total	0,1656	0,0169	12,4996	1,3091	16,8543	1,4225	0,0906	0,4940

GRUPO	PLISAL (mg)		N ($\times 10^6$)		VC (μm^3)		AMOSTRA
	Média	Desv. Padrão	Média	Desv. Padrão	Média	Desv. Padrão	
TD	0,0358	0,0112	44,1239	9,6149	2462,5088	43,1924	18
TDP	0,0830	0,0072	50,3373	7,0730	1725,0933	76,1050	18
C	0,1529	0,0960	51,0528	10,0405	1288,8037	46,8055	18
Total	0,0906	0,4940	48,5047	9,3754	1825,4652	492,1541	54

FONTE: PUCPR/CURITIBA, 2003

A Tabela Estatística Descritiva das variáveis: PESO, TAMANHO, TAGLASF, PLISAL, VC e N por grupo descreve a aplicação de ANOVA com a finalidade de comparar as diferenças entre os grupos, que acusaram diferenças entre todas as variáveis analisadas a um nível de probabilidade ($p \leq 0,05$).

Os pressupostos de normalidade e de homogeneidade de variâncias para cada tratamento foram testados pelo ANOVA. Quando a ANOVA acusou diferença estatisticamente significativa, utilizou-se o teste de TUKEY para detectar as diferenças entre os tratamentos. Observando-se que a variável PESO apresentou diferença entre os grupos, sendo que o grupo (TD) apresentou ainda a maior média de PESO. Observou-se ainda que a média da variável PESO do grupo (TDP) foi semelhante ao grupo (C) (tabela 1).

5.1 PESO

GRÁFICO 1 – Variável PESO - Representação da média da variável PESO das glândulas salivares segundo os grupos analisados Tryptanol[®] e Diazepam[®] (TD), grupo Tryptanol[®], Diazepam[®] e Pilocarpina (TDP) e grupo controle (C). Curitiba/ Pr, 2003



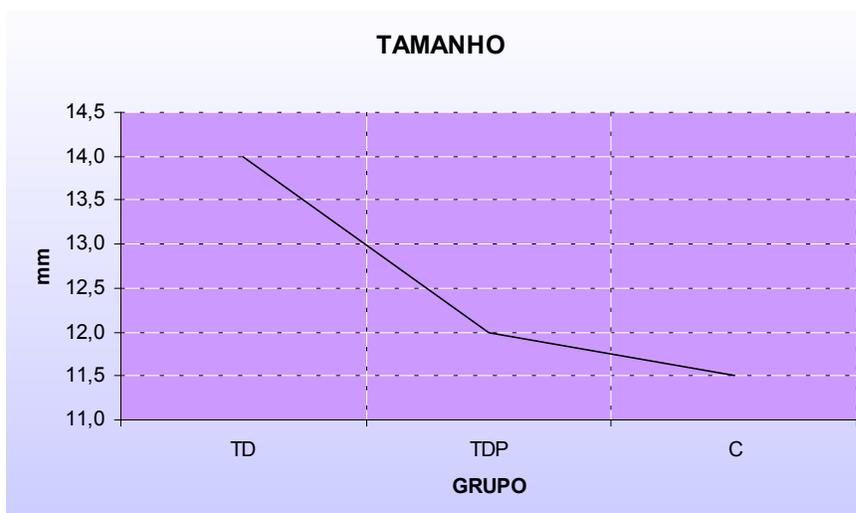
Verificou-se que o grupo (TD) apresentou a maior média de valor quando comparado com os outros grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo (TDP) e o grupo (C).

5.2 TAMANHO

A variável TAMANHO apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TD), (TDP) e o grupo (C). O grupo (TDP) foi semelhante ao grupo (C). E o grupo (TD) apresentou a maior média entre os grupos.

A seguir observa-se o gráfico que demonstra o efeito dos antidepressivos e benzodiazepínicos sobre o tamanho das glândulas salivares.

GRÁFICO 2 – Variável TAMANHO - Representação da variável TAMANHO dos grupos Tryptanol® e Diazepam® (TD), grupo Tryptanol®, Diazepam® e Pilocarpina (TDP) e grupo controle (C). os valores da variável TAMANHO. Curitiba/ Pr, 2003



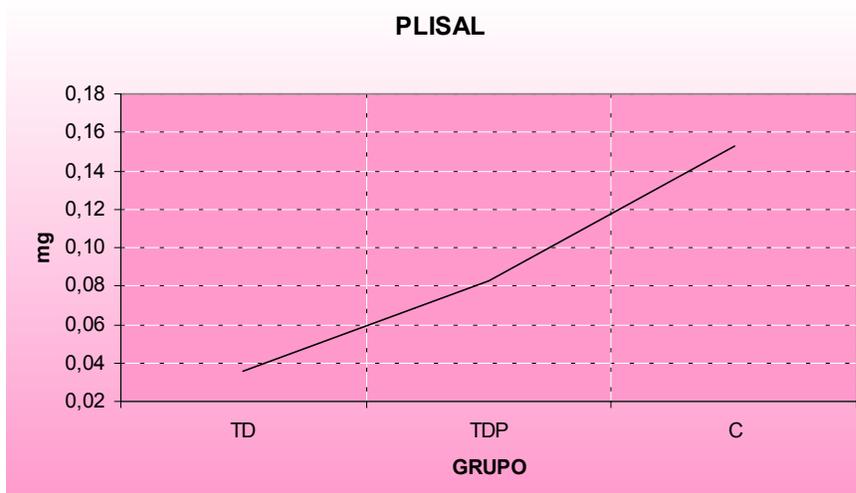
Verificou-se um aumento da média do tamanho das glândulas salivares em relação aos grupos controle e do grupo tratado com Pilocarpina.

5.3 PLISAL (PESO LÍQUIDO DA SALIVA)

A variável PLISAL apresentou diferença entre os três grupos.

A média do grupo (TDP) foi maior que a média do grupo (TD) e menor que o grupo (C).

GRÁFICO 3 – Variável PLISAL - Representação da variável peso líquido da saliva PLISAL. os valores da variável PLISAL. Curitiba/ Pr, 2003

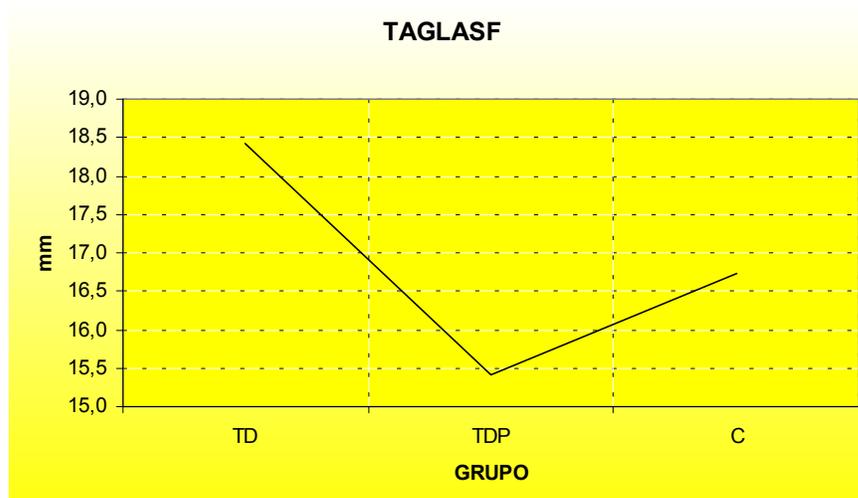


O grupo controle (C) mostra a maior média em relação aos grupos tratados com Diazepam® e Tryptanol® (TD) e ao grupo Diazepam®, Tryptanol® e Pilocarpina (TDP). O valor da média dos grupos (TDP) e (C) foram semelhantes. Houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (TDP) e (TD).

5.4 TAGLASF (TAMANHO DA GLÂNDULA SALIVAR FRESCA)

A variável TAGLASF apresentou diferença entre os três grupos. A média do grupo (TD) mostrou-se maior que a média do grupo (TDP) e ainda maior que a média do grupo (C). A média do grupo (C) foi maior que o grupo (TDP) e menor que o grupo (TD).

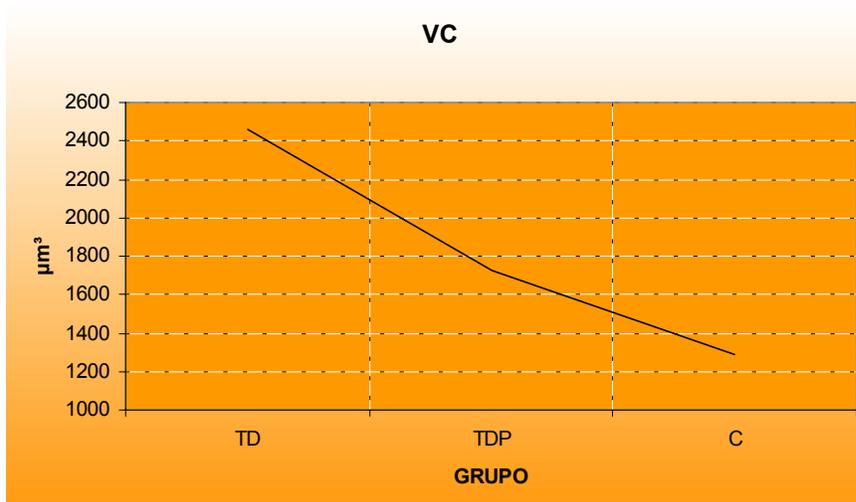
GRÁFICO 4 – Variável TAGLASF - Representação da média variável do tamanho da glândula salivar fresca TAGLASF. Curitiba/ Pr, 2003



5.5 VC (VOLUME CELULAR ACINAR)

A variável VC mostrou que os três grupos apresentaram diferenças entre si. O grupo (TD) mostrou a maior média, seguido pelos grupos (TDP) e (C).

GRÁFICO 5 - Variável VC - Representação da variável VC. Curitiba/ Pr, 2003

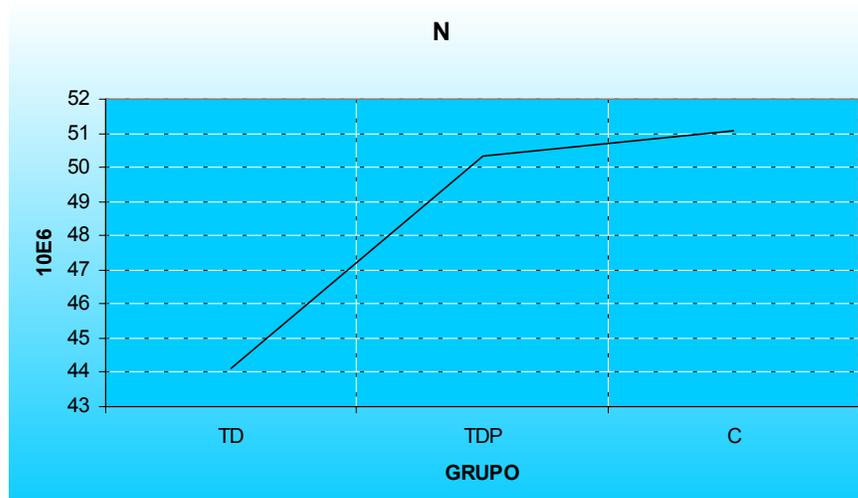


A variável (VC) apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TD), (TDP) e o grupo (C). Este aumento de volume acinar demonstrou que houve uma hipertrofia da glândula salivar, uma vez que o aumento do peso da glândula salivar também foi observado neste grupo (TD).

5.6 NÚMERO DE CÉLULAS ACINARES (N)

A variável N apresentou diferença entre os três grupos. Sendo que a média do grupo (TD) foi a menor média dos três grupos. Quanto ao grupo controle, este apresentou semelhança do número de células acinares quando comparado com o grupo tratado com a Pilocarpina (TDP).

GRÁFICO 6 - Variável N - Representação da variável N os valores da variável N foram expressos em número de células $\times 10^6$. Curitiba/ Pr, 2003

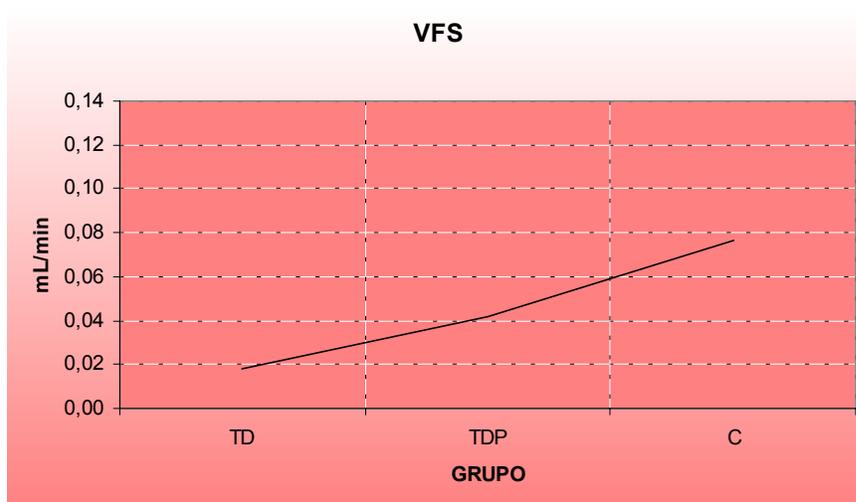


Todas as variáveis acusaram normalidade e homogeneidade a um nível de probabilidade ($p \leq 0,05$), com exceção da variável PESO E TAMANHO no grupo (TDP) com nível de probabilidade ($p < 0,01$). Com relação à homogeneidade de variâncias, todas as variáveis apresentaram variâncias homogêneas a um nível ($p \leq 0,05$), com exceção da variável VC (volume celular), com nível de probabilidade ($p \leq 0,01$).

5.7 VELOCIDADE DO FLUXO SALIVAR (VFS)

O gráfico a seguir representa a velocidade do fluxo salivar obtido pela divisão do peso da saliva pelo tempo de coleta que foram 2 minutos.

GRÁFICO 7 - Representação da VFS, os valores foram expressos em mL/min (milímetros por minuto). Curitiba/ Pr, 2003



Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados.

5.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Foi observado um parênquima glandular bem organizado, com vários lobos separados por septos de tecido conjuntivo fibroso. As células acinares das glândulas parótidas apresentaram grânulos serosos típicos (figura 4). Na (figura 5) observou-se os ácinos formados por células acinares que são ligeiramente cuboidais com o núcleo voltado para o terço basal.

FIGURA 4 – Fotomicrografia de glândula salivar de rato do grupo controle (H.E; aumento de 40x).

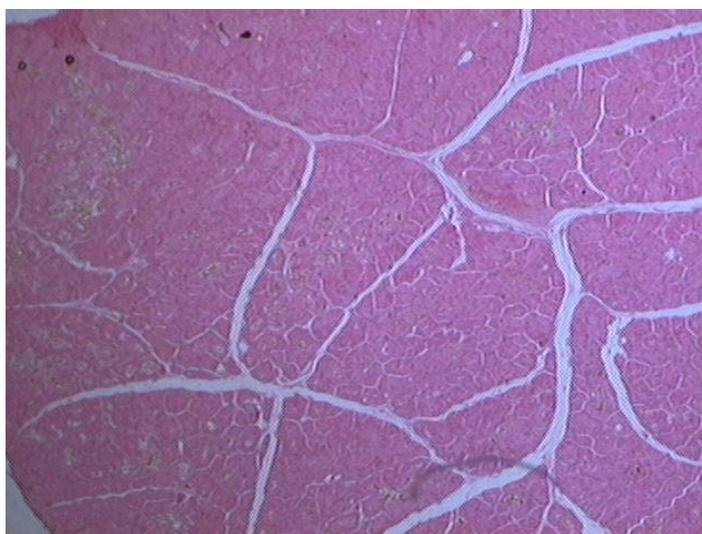
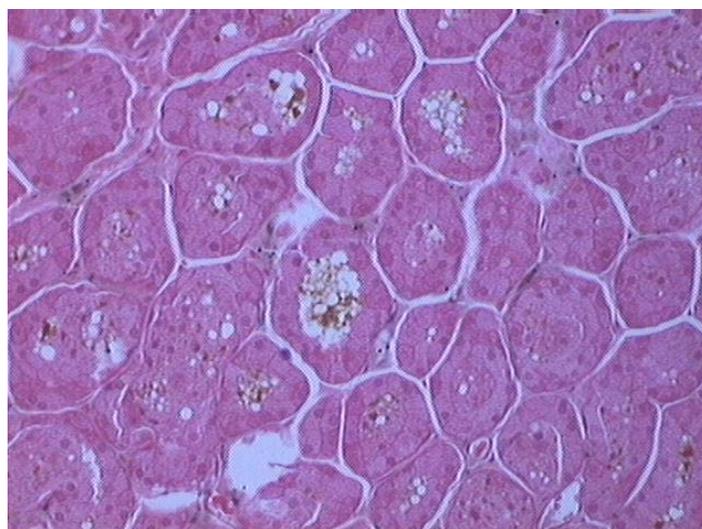


FIGURA 5 - Fotomicrografia de glândula salivar de rato grupo controle (H.E; aumento de 200x)



Observou-se uma desorganização do parênquima glandular sem lobos definidos (figura 6). Ainda observou-se perda de limites dos ácinos e das células acinares, o lume das células acinares apresentou-se diminuído (figura 7).

FIGURA 6 - Fotomicrografia de glândula salivar de rato do grupo Tryptanol[®] e Diazepam[®] (TD) (H.E; aumento de 40x)

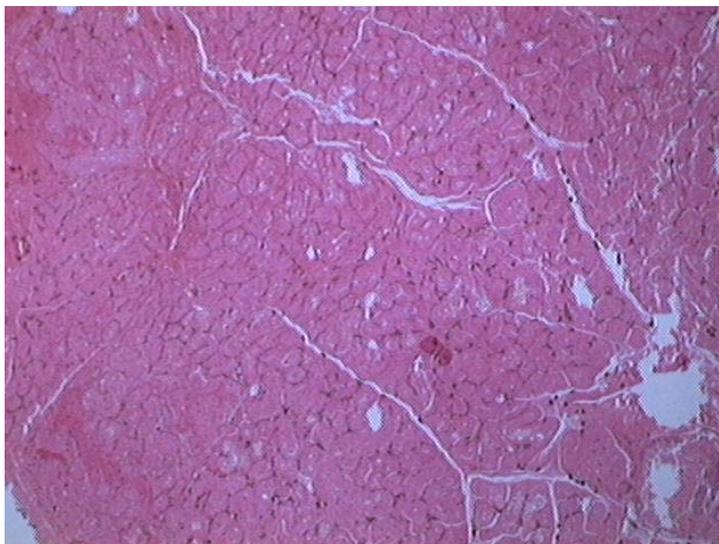
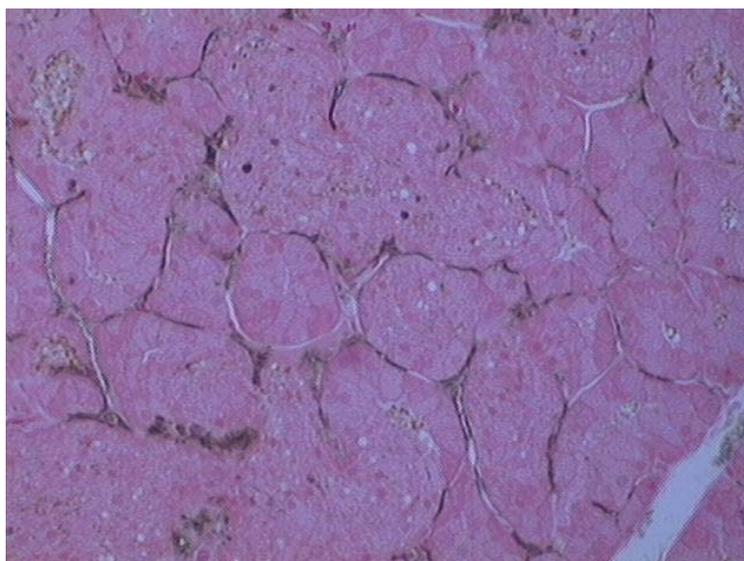


FIGURA 7 – Fotomicrografia de glândula salivar de rato grupo Tryptanol[®] e Diazepam[®] (TD) (H.E; aumento de 200x)



Observou-se parcial reorganização do parênquima glandular (figura 8).

O lume das células acinares reaparece e o limite dos ácinos também são observados (figura 9).

FIGURA 8 - Fotomicrografia de glândula salivar de rato do grupo Tryptanol[®] e Diazepam[®] e Pilocarpina (TDP) (H.E; aumento de 40x)

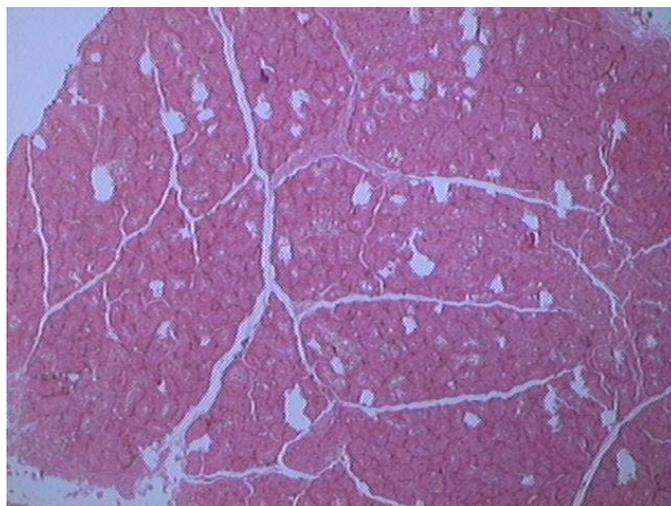


FIGURA 9 - Fotomicrografia de glândula salivar de rato grupo Tryptanol[®] e Diazepam[®] e Pilocarpina (TDP) (H.E; aumento de 200x)



6 DISCUSSÃO

A pesquisa almejou aproximar-se da realidade clínica médica, pois muitos pacientes com doenças psiquiátricas e psicológicas que tomam os dois fármacos para contornar a ansiedade e a depressão, apresentam hipossalivação.

O efeito anticolinérgico das drogas de ação sobre o SNC ainda não está totalmente esclarecido. A maioria dos autores opta por definir a capacidade autonômica destas em ligar-se aos receptores adrenérgicos e colinérgicos, alterando qualidade e quantidade do fluxo salivar. Mas, vários outros fatores devem ser levados a termo, pois além da interação e afinidade sobre o SNC simpático e parassimpático, vários são os neuromediadores, proteínas e aminoácidos capazes de resultar em aumento ou diminuição da atividade das glândulas salivares (SCULLY, 2003, p.165-176).

O verdadeiro papel farmacológico tanto dos antidepressivos como ansiolíticos, além de uma ação inibidora do fluxo salivar, compreende ainda a interação com outros sistemas de moléculas bioquímicas ativadoras da produção e eliminação da secreção salivar.

A terapêutica medicamentosa para o tratamento das doenças psiquiátricas evoluiu consideravelmente nas últimas décadas. Porém, mesmo com a evolução e lapidação das drogas antidepressivas e ansiolíticas, a farmacologia não conseguiu isentar de tais fármacos os seus efeitos colaterais. Dentre tais efeitos, a ação anticolinérgica é a mais comum e indesejada, acarretando em retenção urinária, constipação intestinal, atonia intestinal, vesical e ainda hipossalivação (BIRGMAN et al., 1992, p.12-14).

Para os profissionais da odontologia este efeito é bastante visível e o paciente que relata xerostomia também é portador de outras queixas em função dessa condição clínica.

Este estudo vislumbrou investigar o efeito farmacológico das drogas psicotrópicas mais comumente utilizadas na clínica médica (antidepressivo tricíclico e benzodiazepínico), a fim de verificar qual a verdadeira ação farmacológica destes sobre as glândulas salivares e conseqüentemente a secreção salivar.

A secreção salivar é neurologicamente controlada pela estimulação da ação reflexa. As glândulas salivares são inervadas pelo SNC simpático e parassimpático. A inervação simpática é ligada através do receptor do tipo β_2 e α_2 adrenérgico (BAUM, 1987, p.628-632) enquanto a parassimpática possui ligação com o receptor M_3 . O conteúdo acinar primário é modificado à medida que ocorre sua passagem pelo sistema de ductos da glândula salivar. Este processo ocorre à medida que as células do ducto recebem estímulo das vias simpática e parassimpática (SCULLY, 2003, p.165-176).

De acordo com a literatura vigente, as drogas que agem sobre o sistema nervoso central (SNC), têm também influência autônoma acarretando em alterações sobre o sistema nervoso simpático e parassimpático.

O efeito do antidepressivo acarreta aumento da disponibilidade dos neurotransmissores no SNC, particularmente serotonina, noradrenalina e dopamina. Este aumento de neurotransmissores na fenda se dá através do bloqueio da recaptação da noradrenalina e da serotonina no neurônio pré-sináptico ou ainda, através da inibição da Monoaminaoxidase (MAO) que é a enzima responsável pela inativação destes neurotransmissores. O local de ação dos antidepressivos tricíclicos é no Sistema límbico aumentando a noradrenalina e a serotonina na fenda sináptica. Este aumento da disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica é conseguido através da inibição na recaptação destas aminas pelos receptores pré-sinápticos do tipo α_2 .

O uso prolongado de antidepressivos tricíclicos pode causar uma diminuição do número de receptores pré-sinápticos do tipo α_2 , cuja estimulação do tipo feedback inibiria a liberação de noradrenalina. Desta forma, quanto menor o número destes receptores, menor seria sua estimulação e, conseqüentemente, mais noradrenalina seria liberada na fenda. Portanto, há dois mecanismos relacionados a recaptação, um inibindo diretamente a recaptação e outro diminuindo o número dos receptores (BALLONE, 2003).

Estudou-se o potencial xerostômico do Tryptanol[®] e Diazepam[®], verificando-se a velocidade de fluxo salivar em cada grupo experimental. Nos animais tratados cronicamente com tais fármacos, os resultados obtidos neste trabalho corroboram com os dados da literatura, pois HUNTER e WILSON (1995, p. 983-989) observaram alteração na velocidade do fluxo salivar de pacientes tomando drogas de ação

central. Logo foi comprovada a influência de tais fármacos sobre a secreção salivar acarretando em hipossalivação.

Neste estudo, observou-se ainda o papel farmacológico da Pilocarpina sobre a secreção salivar, a fim de comprovar quantitativamente a capacidade secretagoga desta. No grupo de animais que receberam apenas o benzodiazepínico e o antidepressivo a velocidade de fluxo salivar, foi em torno de 0,03mL/ min, enquanto o grupo de animais tratados com o benzodiazepínico, o antidepressivo e a Pilocarpina, a velocidade de fluxo salivar foi de 0,08 mL/ min. Estes dados confirmaram a definição farmacológica da Pilocarpina, sendo esta uma droga agonista colinérgica (GUGGEENHEIMER,2003, p. 61-69).

FERGUNSON (1993) relatou que a Pilocarpina é um fármaco ativador do sistema nervoso parassimpático capaz de estimular todos os receptores colinérgicos (em seus órgãos e efetores). Assim sendo, ocasiona o estímulo do receptor colinérgico M_3 , presente nas glândulas salivares, acarretando na expulsão do conteúdo salivar armazenado.

WYNN e MEILLER (2000) conferiram a Pilocarpina a definição de droga secretagoga, não por auxiliar na formação do conteúdo salivar primário, mas por secretar o conteúdo da glândula salivar. Tal afirmativa sedimenta os achados macroscópicos obtidos. O peso das glândulas salivares no grupo tratado com benzodiazepínico e antidepressivo foi maior se comparado aos grupos controle e benzodiazepínico, antidepressivo e Pilocarpina, pois esta facilitou a secreção da saliva (ver TABELA 1 e GRÁFICO 1). O peso da glândula salivar do grupo submetido ao tratamento com benzodiazepínico e antidepressivo foi estatisticamente maior comparado aos outros grupos, comprova-se que a glândula salivar destes animais tornou-se aumentada pela retenção de saliva no interior das células acinares.

Tal retenção foi provavelmente causada pelo efeito anticolinérgico do antidepressivo tricíclico (CONTI, PINTER, 1979, p. 285-289).

NARHI et al. (1999), em estudos de drogas de ação sobre o SNC, observou que estas podem causar retenção salivar e urinária, por impedir o estímulo parassimpático, contribuindo aos achados da presente pesquisa. Drogas agonistas e antagonistas do SNA – simpático e parassimpático podem interferir na capacidade

autônoma das glândulas salivares por mecanismos farmacodinâmicos diferenciados, causando estímulo ou inibição da produção e secreção da saliva.

ONOFRE et al. (1997) relataram o efeito do isoproterenol sobre as glândulas salivares. Este agonista adrenérgico (o isoproterenol) modificou o tamanho das glândulas salivares de ratos, aumentando o peso destas. Este fato sedimentou os achados sobre o comportamento farmacológico das drogas antidepressivas e benzodiazepínicos.

Os antidepressivos tricíclicos possuem afinidade pelos receptores muscarínicos neuro-efetivos das glândulas salivares. Estas drogas agem na inibição competitiva da acetilcolina nos nervos parassimpáticos das células acinares (SCULLY, 2003, p. 167). Esta ação sobre o sistema colinérgico dos antidepressivos que, possivelmente acarretaria na diminuição da velocidade de fluxo salivar, aumentaria o peso da glândula salivar e conseqüentemente o tamanho das mesmas.

Com base no tamanho das glândulas salivares frescas, observou-se que os animais submetidos ao tratamento crônico com benzodiazepínicos antidepressivos possuíam tamanho e peso estatisticamente maiores que os outros grupos (ver TABELA 1 e GRÁFICO 2).

O estudo histomorfométrico mostrou que tal aumento de volume pode ter sido causado por uma hipertrofia (aumento do tamanho da célula) e não hiperplasia da glândula salivar (aumento do número de células), (ver GRÁFICOS 5 e 6).

A partir da aplicação do método de Floderus, observou-se que os animais tratados com benzodiazepínicos e antidepressivos apresentaram o volume total de células acinares nas glândulas salivares aumentado. Em contrapartida, o número de células acinares estava diminuído (FLODERUS, 1994, p.76).

Para MADRIGAL e MICHEAU (1989) a hipertrofia das glândulas salivares caracteriza-se por um alargamento do ácino e acúmulo de grânulos de secreção. Os benzodiazepínicos e antidepressivos pela ação anticolinérgica determinam uma redução do lume dos ácinos pelo acúmulo de saliva e um aumento no tamanho das células acinares.

Baseado nestes dados o mecanismo de ação responsável pelo aumento do volume das células acinares, foi devido à retenção da secreção no seu interior, mediada pela ação anticolinérgica dos antidepressivos tricíclicos.

Quanto aos animais que receberam a Pilocarpina, além dos fármacos de ação central, o número de células acinares, mostrou-se histomorfologicamente próximo ao grupo controle (ver GRÁFICO 6).

Tal fato contribui para que a Pilocarpina seja uma droga viável para a terapêutica da xerostomia. Ainda, no grupo de animais tratados com a Pilocarpina verificou-se uma alteração na membrana das células acinares. Esta se demonstrava rompida. Provavelmente, este evento deve-se à ação farmacológica sobre os receptores muscarínicos do tipo M_3 . Estes receptores podem ter produzido, por afinidade e ligação, através da atividade intrínseca, uma resposta biológica excessiva: aumento na secreção da saliva.

Quanto ao efeito dos BZD – estas são drogas que potencializam a ação do GABA (ácido gama-aminobutírico). Este ácido por sua vez, é um mediador químico neuronal inibitório.

Alguns autores preconizam que várias são as substâncias neuroendógenas que possam estar mediando o fluxo salivar, por estarem intrinsecamente ligadas a receptores na glândula salivar. Receptores como α_1 , β_1 (simpático), M_3 (parassimpático) e outros mediadores e proteínas como proteína quinase, AMPc, diacilglicerol, proteína quinase C e ácido aminobutírico estão envolvidos na diminuição da secreção salivar (KAMAGUCHI e YAMAGISHI, 1995, p. 295-303).

O fato de aminoácidos, proteínas e mediadores endógenos participarem na liberação bioquímica do fluxo salivar, corrobora os achados da presente pesquisa, que averiguou o decréscimo do fluxo salivar na presença dos BZDs e antidepressivos.

Esta ação anti-secretagoga verificada foi potencializada, pois de acordo com a literatura vigente (SCULLY, 2003, p.165-176), tanto os BZDs como os antidepressivos são farmacologicamente anticolinérgicos. No presente trabalho administraram-se os dois fármacos concomitantemente, logo o efeito observado não foi isolado, mas possivelmente tenha ocorrido um sinergismo farmacológico, dado pela interação medicamentosa entre as drogas.

7 CONCLUSÃO

Mediante os resultados obtidos neste trabalho, concluiu-se que:

- 1- Houve um marcante aumento do volume celular acinar no grupo de ratos tratados com Tryptanol[®] e Diazepam[®].
- 2- Foi comprovado o efeito anticolinérgico do Tryptanol[®] e Diazepam[®], diminuindo a liberação da secreção primária das células acinares e aumentando o tamanho das glândulas salivares.
- 3- O efeito farmacológico da Pilocarpina (na forma de gel) foi demonstrado como eficaz, no aumento da velocidade do fluxo salivar.

REFERÊNCIAS

AHERNE, W. Methods of counting discrete tissue components in microscopical sections, **J. Roy Microsc. Soc.**, v.87, p.493-508, 1967.

ALLEN, Dana G. et al. **Hand Book of Veterinary Drugs**. 2 ed Lippincott Raven: Philadelphia. New York, 1998.

ALMSTÅHL, A.; WIKSTRÖM, M.; GROENINK, J. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. **Oral Microbiol Immunol**.Munksgaard, v.16, p. 345-352. Mar. 2001.

ALMSTÅHL, A.; WIKSTRÖM, M. Oral microflora in subjects with hyposalivation. **J Dent Res**, Chicago, v. 78, p. 1410-1416, 1999.

ANAJA, J.M.; TALAL, N. Sjögren syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. In: KOOPMAN, W.J. **Arthritis and Allied conditions**. Baltimore: Williams & Wilkins, p.1561-1580, 1997.

ANDERSSON, A .B.; BIRKHED, D.; BERNTORP, K. et al. Glucose concentration in parotid saliva after glucose/food intake in individuals with glucose intolerance and diabetes mellitus. **Eur J Oral Sci**, London, v.106, p.931-937, 1998.

ASTOR, F C.; HANFT.H. L.; CIOCON, J. O. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. **Ear, Nose & Throat Journal**, Ft. Lauderdale, v. 78, n.7, p.476-479, July 1999.

ATKINSON, J.C. The role of salivary measurements in diagnosis of salivary autoimmune diseases. **Annals NY Acad Sci**, v. 694, p. 238-251, New York Sep, 1993.

ATKINSON, J.C.; WU. A. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. **J Am Dent Assoc**, v.125, p. 409-416, Chicago, Apr 1994.

AZEVEDO, L. R. Alterações microscópicas com a idade em glândulas sublinguais humanas. Estudo *Post Mortem*. Tese (Doutorado) Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, São Paulo, 2003.

BALLONE, G.J. **Antidepressivos tricíclicos**. PsiquWeb. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/farmacologia/tricic.html>>. Acesso em 20 out. 2003.

BANDEIRAS-TARABAY, J. A.; GONZÁLES-BEGNE, M.; SÁNCHEZ-GARDUÑO, M. et al. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. **Salud Publica Mex**, v.39, p. 433-441, México, 1997.

BAUM, B.J. Neurotransmitter control of salivation. **J Dent Res**, v.66, p.628-632, Chicago, 1987.

BERGDAHL, M.; BERGDAHL, J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness, association with medication, anxiety, depression and stress. **J Dent Res**, v.79, p.1652 -1658, Chicago, Sep 2000.

BERNE, R.M., LEVY, M.N. Secreções Gastrointestinais. In: **Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993, p. 616-648.

BIRGMAN, E. et al. Boca seca e consumo de medicamentos entre pacientes geriátricos não institucionalizados, **RFO**, v. 4, n.2 , jul./ dez. 1992, p.12-14.

BIVONA, P.L., Xerostomia. A common problem among the elderly. **N Y State Dent J**, v.64, n.6, p. 46-52, USA Jan. / July 1998.

BOGETTO, F.; MAINA, G.; FERRO G.; CARBONE M.; GANDOLFO S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. **Psychosomatic Med**, v.60 n.3, p.378-385, May/ June 1998.

BORAKS, S. Diagnóstico Bucal. **Artes Médicas**, 1996, 1ª.ed. p. 319 .

BRAZ, A. S.; DUARTE, A. L. B. P.; CAVALCANTI, F.S.; MENEZES, R.C. Elementos básicos de diagnóstico da síndrome de Sjögren. **TRC**, v.1, n. 4, p.98-105, dez 2000.

BROWN, L. R., DREIZEN S., RIDER, L.J., JOHNSTON, D. A. The effect of radiation induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. N. 1, p. 83-92, 1976

CALRSSON, J., FEJERSKOV, O. Atividade Metabólica das Bactérias Orais. In: THYLSTRUP, A., FEJERSKOV, O. **Cariologia Clínica**. 2. ed., São Paulo: Livraria Santos Editora, 1995, p. 71-88.

CASTLE, D. CASTLE, A . Intracellular transport and secretion of salivary proteins. **Crit Rev Oral Biol Med**, Boca Raton , v.9, n.1, p.4-22, Feb. 1998.

CONTI, L.; PINTER, R.M. A controlled comparative trial of mianserin and diazepam in the treatment of anxiety states in psychiatric out-patients. **J. Int Med Res**, v.7, p.285-289, 1979.

CORREA, M.S.P. Alterações induzidas pelo diabetes insulino-dependentes na glândula submandibular do rato. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo, SP, 1988.

DAVIES, N. A. The management of xerostomia: a review. **Eur. J. Cancer Care**, v. 6, n.3, p.209-14, England, Sep. 1997.

DOTTO, R.S.; ACHUTTI, N. A.; PASQUALI, E.; DOTTO, G. N. Síndrome de Sjögren: Relato de caso clínico revisão de literatura. **RFO**, v.5, n.1, p.11-15, São Paulo, jan./jul. 2000.

DREIZER, S.; BROWN LR.; DALY, TE.; DRANE J. B. Prevention of xerostomia related dental caries in irradiated cancer patients. **J Dent Res**, v.56, p.99-104, Chicago 1977.

EDGAR, W.M. Saliva: its secretion, composition and functions. **Brit Dent J**. v.172, p. 305-312, London, Apr 1992.

EPSTEIN, J. B., Clinicals Trials of a sialogogue in humans: a preliminary report. **Spec Care Dent**, v.2, n.1, p.17-19, Chicago IL, Jan./ Feb. 1982.

EPSTEIN, J. B.; SCULLY, C. The role of saliva in oral health and causes and effects of xerostomia. **J Can Dent Assoc**, v.58, n.3, p.217-221, Ottawa, Mar, 1992.

ETTINGER, R. L. Review: Xerostomia: a symptom which acts like a disease. **Age Ageing**, v.25, n.5, p.409-412, Sep. 1996.

FAIRBURN, C.R. The Heterogenetty of bulimia nervosa and its implications for treatment. **Journal of Psychosomatic Research**, v.35, p.3-9, 1991.

FERGUSON, M.M. Pilocarpine and other cholinergic drugs in management of salivary gland dysfunction. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. v.75, n.2, p.187-191 Saint Louis, 1993.

FLODERUS, S. Quoted, In: ERÄNKÖ, O. **Quantitative Methods in Histology and Microscope Histochemistry**, Basel: S. Karger, p.76.

FOX, R.I. Sjögren's syndrome. In: KLIPPEL, J.R. **Primer on the Rheumatic Diseases**. 11. ed. Atlanta: Arthritis Fundation, p.283-7, 1997.

GURENLIAN J R. Eating Disorders. **Journal of Dental Hygiene**. v. 76, p. 219-233, 2002.

GUGGENHEIMER, J.; MOORE, P.A. Xerostomia. Etiology, recognition and treatment. **JADA**, v.134, p.61-69, Jan., 2003

GOLDIM, J.R. **Pesquisa em Saúde: leis, normas e diretrizes**. 2 ed, Porto Alegre: HCPA, p. 85, 1995

GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8 ed Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p. 1- 1436, 1996,.

HAY, D.I.; ASMIHT, D.J.; SCHLUCKEBIERR, S.K. et al. Relationship Between Concentration of Human Salivary Statherin and Inhibition of Calcium Phosphate Precipitation in Stimulated Human Parotid Saliva. **J Dent Res**, v.63, n.6, p.857-863, Chicago IL, June 1984.

HUNTER, K.D.; WILSON, W. S. The Effects of Antidepressant Drugs on Salivary Flow Archives of Oral Biology, **Oxford**, v. 40, n.11, p. 983-989, 1995.

JANSMA, J.; VISSINIK, A.; SPIJKERVET, F.K.L. et al. Protocol for the Prevention and Treatment of Oral Sequelae Resulting From Head and Neck Radiation Therapy. **Cancer**, v.70, n. 8, p.2171-2180, Philadelphia P.A., Oct. 1992.

JENKINS, G.N. Saliva. In: **The Physiologic and Biochemistry of the Mouth**. 4. ed. Oxford: Blackwell: Scientific Publications,p.284-359, 1978.

JUNQUEIRA e CARNEIRO, **Histologia Básica**. 2. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p.1-440, 1971.

KARJALAINEN, S., SEWÓN, L.; SÖDERLING, et al. Salivary Cholesterol of Healthy Adults in Relation to Serum Cholesterol Concentration and Oral Health. **J Dent Res**, v.76, n. 10, p.1637-1643, Chicago IL, Oct 1997.

KASHIMA, H.K.; KIRKHAM. W.R; ANDREWS, J.R. Postirradiation sialadenitis: A study of the clinical, features, histopathologic chances and serum enzyme variations follow irradiation of human salivary glands. **AM J Roentgenol Radium Ther Nucl Med**, v.94, n.2, p.271-291, Springfield IL, June, 1965.

KAWAGUCHI M.; YAMAGISHI H. Receptive systems for drugs in salivary glands cells. **Nippon Ykurigaku Zasshi**, v.105, p.295-303, 1995.

KHOLER, P.F.; WINTER, M.E. A quantitative test for Xerostomia: the Saxon Test, an oral equivalent of the shirmer test. **Art Rheumat**, v.28, n.10, p.1128-1132, Atlanta Ga, Oct, 1985.

KIMURA, I.; SASSAMOTO, H.; SUGIHARA, Y.; OHGAKV, S. KOBAYASHI, M. Reduction of incretin-like salivatin in saliva from patients with type 2 diabetes and parotid glands of streptozotocin-diabetc balb/c mice. **Diabetes, obesity and metabolism**, v.3, p.254-258, 2001.

KORN, G.P.; PUPO, D.B; QUEDAS, A .; FILHO I.B. A correlação entre o grau de xerostomia e o resulatado da sialometria em pacientes com Síndrome de Sjogren. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**. v.68, n.5, p.624-628, Set/ Out. 2002.

KRASSE, B. **Risco de Cárie: Um Guia Prático para Avaliação e Controle**. 2. ed., Quintessence Books: São Paulo, 1988, p.113.

KURU, B.; Mc CULLOUGH, MJ.; YILMAZ, S.; PORTER, SR. Clinical and Microbiological Studies of Periodontal Disease in Sjögren Syndrome Patients. **J Clin Periodontol**, v.29, p.92-102, Munksgaard, 2002.

LAMY, M. L. Drugs and oral Health. **The Maryland Pharmacist**. Maryland. v.60, n.7, p.125-130, 1984.

LIMA, A. A. S. Avaliação Sialométrica e Sialoquímica de Indivíduos Submetidos à Radioterapia da Região de Cabeça e Pescoço. Tese (Doutorado), PUC, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

LIQUIDATO, M.B., FILHO, B.I.; CAMARGO, K.C.A.; SOLER, CR. Aspectos do diagnóstico de síndrome de Sjögren. **Ver Bras Otorrinolaringol.** v.63, n.3, p.363-367, mai./ jun 2002.

LIU, R.; SEIKALY, H.; JHA, N. Anatomic Study of Submandibular Gland. Transfer in an Attempt to Prevent Postradiation Xerostomia. **J Otolaryngol**, v. 31, n.2, p.76-79, 2002.

LOPEZ, C.D.; FERRER, C.G. Síndrome de Sjögren. In: MOLINA, J.T. et al. **Tratado Iberoamericano de Reumatología.** Madrid: Sociedad Española de Reumatología, p.322-6, 1999

MADRIGAL, Fernando Martinez; MICHEAU, C. Histology of the Major Salivary Glands. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.13, n.10, p.879-899, Villejuif Cedex, 1989.

MASSLER M. Geriatric Nutrition II: Dehydration in the Elderly. **J Prost Dentistry**, v.5, n.42, p. 489-491 Nov. 1979.

MELVIN, J.E. Chloride Channels and Saliva Gland Function. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.10, n.2, p.199-209, Boca Raton FL, May 1999.

MERCADANTE, S. et al. The Use of Pilocarpine in Opioid-Induced Xerostomia. **Palliative Medicine**; v.14, p.529-531, 2000.

MORHART, R.; FITZGERALD, R., Aspectos Microbianos da Cárie Dentária In: MENAKER, MORHART, R.E., NAVIA, J.M. **Cáries Dentárias: Bases Biológicas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.118-131, 1984.

MORENO, M.A, Judd R: Eating disorder: bulimia. **Medicine Journal**, v.2, n.6, p.1-14, 2001.

NARHI, T.O.; MEURMAN, J.H.; AINAMO, A. xerostomia and hyposalivation. **Drugs & Aging**, v.15, n.2, p.103-116, Finland, Aug. 1999.

NAVAZESH, M.; CHRISTENSEN, C.M. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. **J Dent Res**, v.61, n.10, p.1158-1162, Chicago IL, 1982.

NAVAZESH, M.; MULLIGAN, R.; BARRON, Y.; REDFORD, M.; GREENSPAN, D.; ALVES M.; PHELAN, J. A 4 year longitudinal evolution of Xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants. San Francisco. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** v.95, p.693-698, Feb. 2003.

NEIDLE, Enld A. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 701-717, 2000.

OLSSON, H.; SPACK, C.; AXELL, T. The effect of a chewing gum on salivary secretion, oral mucosal friction, and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. **Acta Odontol Scand**. v.49, n.5, p.273-279, Oslo, 1991.

ONOFRE, M. A. SOUZA, L.B., CAMPOS, A . TAGA, R. Stereological study of acinar growth in the rat parotid gland induced by isoproterenol. **Archs oral Biol**. v.42, n.5, p.333-338, São Paulo, 1997.

PAPAS, A .T.; JOHI, A.; MACDONALD, S.; SPLAGOUNIAS, L.M.; SPANEDDA, P.P.; CURRO, F.A . Caries Prevalence In Xerostomic Individuals. **Scientific**. v.59, n.2, p.2-10, Feb. 1993.

PANKHURST, C. L.; SMITH, E. L.; SMITH, E.C. et al. Diagnosis and management of the dry mouth: part 1. **Dental Update**, v.23, n.2, p.56-62, Guildford, Mar. 1996.

PARVINEN, T.; LARMAS M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, ph and lactobacillus and yeast. **J Dent Res**, v.9, p.1052-1055, Chicago, 1982.

PEDERSEN, A M. et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Dis**, v.8, n.3, p.117-129, 2002.

RAY KL. Renal failure. complications oral findings. **Journal of Dental Hygiene** v.2, n.63, p.52-55, Feb. 1989.

ROJO L.; SILVESTRE FJ.; BAGAN JV. Prevalence morbidity in burning mouth syndrome. psychiatric interview vs depression and anxiety scales. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.75, p.308-311, Saint Louis, 1993.

RUBIN, R.L.; DOKU, H.C. Therapeutic radiology – the modalities and their effects on oral tissues. **J Am Dent Assoc**, v.92, n.4, p.731-9, Chicago, Apr. 1976

RUSSOTO S.B.; A symptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.52, p.594-98, Saint Louis, 1981.

SADLER, G.R. STOUDET, A, FULLERTON, J.T, EDWARDS, L.K.O, NGUYEN, O, EPSTEIN, J.B. Managing the oral sequelae of cancer therapy. **Med Surg Nursing**, v.12, 1. p. 28-36, San Diego, Feb. 2003,

SAUNDERS, R.H.; HANDELMAN, S.L. Effects of hyposalivatory medications on saliva flow rates and dental caries in adults aged 65 and older. **Spec Care Dent**, v.12, n.3, p.116-121, Chicago IL, 1992.

SCHIODT M.; GREENSPAN D; DANIELS TE; NELSON J; LEGGOTT PJ; WARA DW, et al. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV- infected patients. **J Autoimmun**, v. 2, p. 415-425, 1989.

SCHIODT M. HIV - Associated salivary gland disease: a review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.73, p.164-167, Saint Louis, 1992

SCHERLE, W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. **Mikroskopie**, v.26, p.232-236, 1970.

SCULLY, C. Drugs effects on salivary glands: dry mouth. **Oral Diseases**. v.9 ,n.10, p.165-176, London, 2003.

SEWÓN, L.A., KARJALAINEN, S.M., SAINIO, M. et al. Calcium and other salivary factors in periodontitis-affected subjects prior to treatment. **J Clin Periodontol**, v.22, p.267-270, Copenhagen, 1995.

SILVA, P. **Farmacologia**, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 1374 p..

SLOMIANY, B.L.; MURTY, V.L.N.; AONO, M. et al. Lipid composition of human parotid and submandibular saliva from caries-resistant and caries-susceptible adults. **Archs Oral Biol**, v.27, p.803-808, Oxford, 1982.

SMITH FB.; RAJDEO H, et al. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland in intravenous drug users. **Arch Pathol Lab Med**, v.112, p.742-745, 1988.

SREEBNY, L. M.; VALDINI, A; YU, A. Xerostomia, part II: relationship to nonoral symptoms, drugs and diseases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.68. p.419-427, Saint Louis, 1989.

SREEBNY, L. M.; VALDINI, A. Xerostomia. Part I: Relationship to others oral symptoms and salivary gland hypofunction. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.66, n.4, p.451-458, Saint Louis MO, Oct 1988.

STACK K M.; PAPAS A S. Xerostomia: etiology and clinical management. *Nutrition in Clinical Care*, v. 4, p.15-17, Jan/ Feb 2001.

TENOVUO, J.; LAGERLÖF, F. Saliva. In: THYLSTRUO, A, FEJERSKOV, O. **Cariologia Clínica**. 2. ed. Livraria Santos Editora: São Paulo, 1995, p.17-43.

TOMMASI, A. F. Síndrome de Sjögren. **ARS Cvrandi em Odontologia**. p.28-32, fev/ mar., 1975.

TROXLER, R. F.; OFFNER, G. D.; XU, T.; VANDERSPEK. I.C.; OPPENHEIM, F.G. Structural relationship between human salivary histatins. **J. Dent. Res.**, v.69, p. 2-6, 1990.

VALDEZ, I. H. Radiation-induced salivary gland dysfunction: clinical course and significance. **Spec Care Dent**, v. 11, n.6, p.252-255, Nov/ Dec, 1991.

VAN DER REIJDEN, W.A.; VISSINK, A.; VEERMAN, E.C.I.; AMERONGEN, A.V.N. Treatment of oral dryness related complaints (Xerostomia) in Sjogren's syndrome. **Ann Rheum Dis**, v.58, n.8, p.465-74, 1999.

VISSINK, A., PANDERS, A. K.; GRAVENMADE, E., VERMEY, A. The Causes and Consequences of Hyposalivation, **Ear Nose Throat J**, v.67, p.166-176, Cleveland, Mar. 1988.

VISSINK, A., PANDERS, A., GRAVENMADE, J., VERMEY, A. Treatment of Hyposalivation. **Ear Nose Throat. J**, v.67, p.179-185, Cleveland, Mar, 1988a.

VIVINO, F.B. The treatment of sjögren syndrome patients with pilocarpina-tablets. **Scand J Rheumatol**, n.115. p.1-13, 2001.

WASNICH, R. et al. Salivary flow rates and pharmacokinetics in healthy japanese and caucasian volunteers administered oral pilocarpine. **Clin Drug Invest**, v.23, n.6, p.411-417, 2003.

WEIBEL, E. R., Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. **Int. Rev. Cytol.**, n. 26, p. 235-302, 1969.

WU, A.J., ARBOR, A. A characterization of major salivary gland flow rates in the presence of medication and systemic diseases. **Oral Surg Oral Med Pathol**, v. 76, p.301-306, Saint Louis Mo, Sep. 1993.

WYNN, R.L., MEILLER, T.F. Artificial saliva products and treat xerostomia. **General Dentistry**, p. 630-636, Maryland. Nov./ Dec, 2000.

YASUDA, H. NIKI, H. Review of pharmacological properties and clinical usefulness of muscarinic agonists for xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. **C.D.I.**, v.22, p.67-73, 2002.

APÊNDICE

N=54			
	PESO	PESO	PESO
	Média	N	Desvio padrão
G_1:1	0,1806	18	0,0147
G_2:2	0,1567	18	0,0124
G_3:3	0,1594	18	0,0126
Todos	0,1656	54	0,0169

N=54			
	TAMANHO	TAMANHO	TAMANHO
	Média	N	Desvio padrão
G_1:1	13,9933	18	0,8938
G_2:2	11,9844	18	0,7997
G_3:3	11,5211	18	0,4974
Todos	12,4996	54	1,3091

N=54			
	PLISAL	PLISAL	PLISAL
	Média	N	Desvio padrão
G_1:1	0,0358	18	0,0112
G_2:2	0,0830	18	0,0072
G_3:3	0,1529	18	0,0096
Todos	0,0906	54	0,0494

N=54			
	TAGLASF	TAGLASF	TAGLASF
	Means	N	Desvio padrão
G_1:1	18,4239	18	0,7326
G_2:2	15,4067	18	0,6537
G_3:3	16,7322	18	0,7082
Todos	16,8543	54	1,4225

N=54						
	VC	VC	VC	N1	N1	N1
GRUPO	Means	N	Desvio padrão	Means	N	Desv. pad..
G_1:1	1725,0933	18	76,1051	50,3373	18	7,0730
G_2:2	2462,5009	18	43,1924	44,1239	18	9,6149
G_3:3	1288,8084	18	46,8055	51,0528	18	10,0405
Todos	1825,4675	54	492,1542	48,5047	54	9,3755

Análise de Variância								
Diferença significativa p< 0,5000								
	SS	df	MS	SS	df	MS		
	Effect	Effect	Effect	Error	Error	Error	F	p
PESO	0,0061	2	0,0031	0,0090	51	0,0002	17,4308	0,0000
TAMANHO	62,1732	2	31,0866	28,6580	51	0,5619	55,3219	0,0000
PLISAL	0,1249	2	0,0624	0,0046	51	0,0001	696,6789	0,0000
TAGLASF	82,3348	2	41,1674	24,9147	51	0,4885	84,2689	0,0000
VC	12670011,4683	2	6335005,7342	167421,4802	51	3282,7741	1929,7720	0,0000
N1	522,7690	2	261,3845	4135,8891	51	81,0959	3,2232	0,0481

Teste de Tukey Variável PESO			
Diferença significativa p< 0,5000			
	{1}	{2}	{3}
	M=,18056	M=,15667	M=,15944
G_1:1 {1}		0,0001	0,0002
G_2:2 {2}	0,0001		0,8057
G_3:3 {3}	0,0002	0,8057	

Teste de Tukey variável TAMANHO			
Diferença significativa p< 0,5000			
	{1}	{2}	{3}
	M=13,993	M=11,984	M=11,521
G_1:1 {1}		0,0001	0,0001
G_2:2 {2}	0,0001		0,1627
G_3:3 {3}	0,0001	0,1627	

Teste de Tukey variável PLISAL			
Diferença significativa $p < 0,5000$			
	{1}	{2}	{3}
	M=,03579	M=,08302	M=,15287
G_1:1 {1}		0,0001	0,0001
G_2:2 {2}	0,0001		0,0001
G_3:3 {3}	0,0001	0,0001	

Teste de Tukey variável TAGLASF			
Diferença significativa $p < 0,5000$			
	{1}	{2}	{3}
	M=18,424	M=15,407	M=16,732
G_1:1 {1}		0,0001	0,0001
G_2:2 {2}	0,0001		0,0001
G_3:3 {3}	0,0001	0,0001	

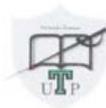
TESTE DE NORMALIDADE DE LILLIEFORS				
VARIAVEIS	GRUPO	VALOR CALCULADO	VALOR (P=0.05)	VALOR (P=0.01)
VC	1	0,0848	0,2000	0,2390
N1	1	0,1069	0,2000	0,2390
VC	2	0,0788	0,2000	0,2390
N1	2	0,0977	0,2000	0,2390
VC	3	0,0783	0,2000	0,2390
N1	3	0,1655	0,2000	0,2390

TESTE DE HOMOGENEIDADE DE VARIÂNCIAS DE BARTLETT			
VARIAVEIS	VALOR CALCULADO	VALOR (P=0.05)	VALOR (P=0.01)
VC	6,6535	5,9910	9,2100
N1	2,2269	5,9910	9,2100

Teste de Tukey variável VC			
Diferença significativa $p < 0,5000$			
GRUPO	{1}	{2}	{3}
MÉDIA	M=1725,1	M=2462,5	M=1288,8
G_1:1 {1}		0,00012	0,00012
G_2:2 {2}	0,00012		0,00012
G_3:3 {3}	0,00012	0,00012	

Teste de Tukey variável N			
Diferença significativa $p < 0,5000$			
GRUPO	{1}	{2}	{3}
MÉDIA	M=50,337	M=44,124	M=51,053
G_1:1 {1}		0,04354	0,81255
G_2:2 {2}	0,04354		0,02507
G_3:3 {3}	0,81255	0,02507	

ANEXO



Universidade
Tuiuti
do Paraná

PROPPE
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO,
PESQUISA E EXTENSÃO

Curitiba, 26 de agosto de 2003

Of. CEP-UTP n.º 55 /2003

Sra. Pesquisadora

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tuiuti do Paraná, CEP-UTP, após apreciação do Projeto de Pesquisa, de sua autoria, intitulado "**Efeito do pilocarpus jaborandi sobre a xerostomia induzida por drogas psicotrópicas**" considerou-o **APROVADO**.

Prof.^a Dr.^a BEATRIZ HELENA SOTTILE FRANÇA
Coordenadora do CEP-UTP

Ilmo. Sra.
Ana Maria Trindade Grégio
Pesquisadora Responsável

41 331-7644