



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**

**PATRÍCIA DEL VIGNA DE ALMEIDA**

**EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS SOBRE O  
FLUXO SALIVAR ESTIMULADO E A COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA  
DA SALIVA**

**CURITIBA**

**2006**



**PATRÍCIA DEL VIGNA DE ALMEIDA**

**EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS SOBRE O  
FLUXO SALIVAR ESTIMULADO E A COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA  
DA SALIVA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia – Área de Concentração: Estomatologia.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Reis de Azevedo.**

**CURITIBA**

**2006**

A447e  
2006 Almeida, Patrícia Del Vigna de  
Efeitos de antidepressivos e benzodiazepínicos sobre o fluxo salivar  
estimulado e a composição bioquímica da saliva / Patrícia Del Vigna de  
Almeida ; orientadora, Luciana Reis de Azevedo. – 2006.  
91 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,  
Curitiba, 2006  
Inclui bibliografia

1. Saliva. 2. Psicotrópicos. 3. Xerostomia. I. Azevedo, Luciana Reis de.  
II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação  
em Odontologia. III. Título.

CDD 21. ed. – 616.31  
615.788



Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Curso de Odontologia  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

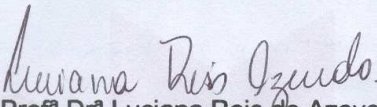
## TERMO DE APROVAÇÃO

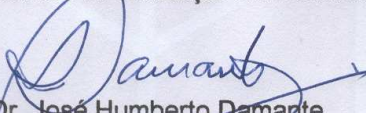
**PATRÍCIA DEL VIGNA DE ALMEIDA**

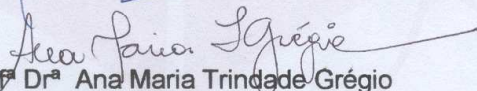
### **EFEITOS DE DROGAS PSICOTRÓPICAS SOBRE O FLUXO ESTIMULADO E A COMPOSIÇÃO SALIVAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia.

Orientador(a):

  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Reis de Azevedo  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR

  
Prof. Dr. José Humberto Damante  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, USP-BAURU

  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Maria Trindade Grégio  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR

Curitiba, 19 de dezembro de 2006.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço,

À Deus, por tudo que sou e principalmente por me fortalecer diante dos obstáculos da vida.

Aos meus pais, Eduardo Machado de Almeida e Sônia Maria Del Vigna, pelo amor, prontidão para tudo aquilo que eu precisasse, por sempre me proporcionarem todos os meios para que eu trilhasse meu caminho acadêmico com segurança e por sempre me lembrarem das minhas capacidades.

À paciência, compreensão, incentivo e amor de meu namorado, Raul Kormann Neto.

Aos meus irmãos, Adriano e Valéria, à minha cunhada Camila Brandt e ao meu namorado, cujas conversas, sessões de vídeo, cinema, risadas, brincadeiras e outros momentos inestimáveis, preencheram, e continuam preenchendo minha vida com a maior riqueza disponível neste mundo, a amizade.

Às amigas Maria de Fátima Scarpim, Veruska Sguissardi e Ivana Busato por todo carinho, incentivo, ajuda e compreensão.

Aos amigos Orlando Tanaka e Eduardo Karam Saltori, pelo incentivo à pesquisa científica e à docência, e principalmente pelo respeito, carinho e amizade.

À CAPES, por me conceder bolsa de estudos, possibilitando a realização deste Curso de Mestrado.

Ao Diretor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Professor Sérgio Vieira, pela confiança, amizade e atenção dispensada.

Ao Prof. Dr. Fernando Henrique Westphalen, responsável pela Área de Concentração em Estomatologia, por enriquecer e lapidar diariamente este Curso de Mestrado, garantido a qualidade do mesmo.

À minha orientadora, Luciana Reis de Azevedo, pela dedicação, incentivo, atenção e confiança depositada em minha pessoa.

À professora Ana Maria Trindade Grégio, pela amizade, paciência e auxílio prestado, principalmente na área de farmacologia, durante a execução desta pesquisa.

Ao professor Sérgio Aparecido Ignácio, pelo carinho, amizade e auxílio, principalmente na área de bioestatística.

Ao professor João Armando Brancher, pela amizade, respeito, incentivo e por ter ficado literalmente ao meu lado no Laboratório de Bioquímica ensinando-me passo a passo, com toda paciência, o procedimento para análise bioquímica da saliva.

Ao professor Antônio Adilson Soares de Lima, por várias vezes sanar minhas dúvidas e por me ajudar na pesquisa dos artigos científicos.

Aos professores do Curso de Mestrado em Odontologia, área de concentração Estomatologia, por todos os ensinamentos transmitidos e pela colaboração sempre que precisei.

Aos médicos psiquiatras Gustavo Malheiros Bastos, Maristela da Costa Souza e Silvano de Jesus Jorge, ao médico Edelsio Rivelino Alves Julio, ao cirurgião-dentista Flávio Alves Ribeiro e ao Prof. Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira, todos do Hospital do CINDACTA II de Curitiba, por todo auxílio e colaboração.

Aos colegas do Curso de Mestrado em Estomatologia, Ortodontia, Dentística e Saúde Coletiva por tornarem estes dois anos inesquecíveis.

Aos pacientes e voluntários que estiveram envolvidos nesta pesquisa e que a tornaram realidade.

Aos funcionários da Clínica de Odontologia, do Laboratório de Bioquímica (em especial à Cleide Mariano de Brito Zeglan), da Biblioteca Central e da secretaria de Pós-Graduação em Odontologia (em especial à Neide Reis Borges) da PUCPR por todo auxílio indispensável para a realização deste trabalho.

A todos os demais que de maneira direta ou indireta colaboraram para o sucesso desta pesquisa, muito obrigada!

*“A verdadeira educação é um aprendizado que ajuda o homem a desenvolver suas qualidades interiores e a fazer desabrochar sua natureza fundamental de ser humano.”*  
*(Dalai-Lama)*

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>1. ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	<b>9</b>
<b>2. ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	<b>39</b>
<b>ANEXO A</b> – Lista de abreviaturas.....	<b>68</b>
<b>ANEXO B</b> - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR.....	<b>69</b>
<b>ANEXO C</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	<b>70</b>
<b>ANEXO D</b> – Ficha clínica.....	<b>72</b>
<b>ANEXO E</b> – Materiais e métodos detalhados.....	<b>74</b>
<b>ANEXO F</b> – Planilha referente a dados obtidos na pesquisa.....	<b>83</b>
<b>ANEXO G</b> – Normas da revista.....	<b>86</b>



## RESUMO

ALMEIDA, Patrícia Del Vigna – **EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS SOBRE O FLUXO SALIVAR ESTIMULADO E A COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA DA SALIVA**. Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciana Reis de Azevedo. Curitiba: PUCPR 2006, Mestrado em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia.

Neste estudo avaliou-se o efeito de drogas psicotrópicas sobre o fluxo salivar estimulado (FSE), concentração de proteínas totais, uréia e cálcio, atividade da  $\alpha$ -amilase, pH e capacidade de tamponamento salivar (CTS). Além disso, verificou-se a prevalência de xerostomia em usuários de psicotrópicos e sua relação com baixo fluxo salivar e/ou hipossalivação. Trinta e três indivíduos foram alocados em grupos: I (controle, n=17); II (indivíduos em tratamento com psicotrópicos, n=16); III (indivíduos do grupo II, em tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, na dose inicial recomendada, n=8). Saliva total foi obtida com estímulo mecânico e FSE pela sialometria. O pH salivar foi determinado imediatamente após a coleta da saliva. A CTS foi obtida pela titulometria e a composição salivar quantificada pelo método colorimétrico. O grupo II apresentou diminuição estatisticamente significativa ( $p=0,0203$ ), de 33,85%, no FSE quando comparado ao grupo I. Xerostomia foi observada em 37,50% e 50% dos indivíduos nos grupos II e III, os quais apresentaram redução no FSE de 45,38% e 42,31%, respectivamente, quando comparados ao grupo I. A composição bioquímica salivar, pH e CTS não foram afetados significativamente pelo uso de psicotrópicos ( $p>0,05$ ). A xerostomia induzida pelos psicotrópicos foi associada à diminuição do FSE e não a alterações na composição bioquímica salivar. Mesmo com o uso de medicações de última geração, houve queixa de boca seca com redução no fluxo salivar e, portanto, cuidados odontológicos são indispensáveis, pois a xerostomia está associada a vários problemas clínicos, dentre eles, o aumento da susceptibilidade a infecções bucais.

### **Palavras-Chave**

Psicotrópicos; Saliva; Xerostomia; Hipossalivação.

## ABSTRACT

ALMEIDA, Patrícia Del Vigna – **THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS AND BENZODIAZEPINES ON STIMULATED SALIVARY FLOW RATE AND BIOCHEMISTRY COMPOSITION OF THE SALIVA**. Guidance: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Reis de Azevedo. Curitiba: PUCPR 2006, Post-graduation student in Dentistry, Department of Stomatology.

In this study the effect of psychotropic drugs on the stimulated salivary flow rate (SSFR), total proteins, urea and calcium concentration,  $\alpha$ -amylase activity, pH and saliva buffer capacity (SBC) was evaluated. In addition, the prevalence of xerostomia in psychotropic drug users and its relationship with a low salivary flow rate and/or hyposalivation was verified. Thirty three subjects were divided into the following groups: I (control, n=17); II (psychotropic drugs users, n=16); III (subjects of group II, using selective serotonin reuptake inhibitors, at the recommended initial dose, n=8). Whole saliva was collected by mechanical stimulation and the SSFR by sialometry. Saliva pH was determined immediately after saliva collection. SBC was obtained by titrimetry and salivary composition was quantified by the colorimetric method. Group II presented a statistically significant decrease ( $p=0.0203$ ), of 33.85% in the SSFR, when compared with group I. Xerostomia was observed in 37.50% and 50% of subjects in groups II and III, which presented a reduction of 45.38% and 42.31% respectively, in the SSFR, when compared with group I. The biochemical saliva composition, pH and SBC were not significantly affected ( $p>0.05$ ) by the use of psychotropics. The xerostomia they induced was associated with the decrease in SSFR and not with alterations in the biochemical salivary composition. Even when using the latest generation drugs, there were complaints of dry mouth associated with a decrease in the saliva flow rate, therefore dental care is indispensable, since xerostomia is related to several clinical problems, including susceptibility to oral infections.

### **Keywords**

Psychotropic drugs; Saliva; Xerostomia; Hyposalivation.

## **1. ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**Página Título**

**EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS SOBRE O  
FLUXO SALIVAR ESTIMULADO E A COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA DA  
SALIVA**

**Autores:****Patrícia Del Vigna de Almeida**

Aluna de Mestrado em Odontologia, área de Concentração Estomatologia,

Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Rua Nicanor Rivas 100, casa 64, São Braz 82320-460, Curitiba – Paraná,

Brasil

E-mail: [patvigna@yahoo.com.br](mailto:patvigna@yahoo.com.br)

**Ana Maria Trindade Grégio**

Professora Titular (Farmacologia) do Curso de Odontologia, Pontifícia

Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná –

Brasil

E-mail: [ana.gregio@pucpr.br](mailto:ana.gregio@pucpr.br)

**João Armando Brancher**

Professor Assistente (Bioquímica) do Curso de Odontologia, Pontifícia

Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná –

Brasil

E-mail: [brancher.a@pucpr.br](mailto:brancher.a@pucpr.br)

**Sérgio Aparecido Ignácio**

Professor Titular (Bioestatística) do Curso de Odontologia, Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná –  
Brasil

E-mail: [sergioai@pr.gov.br](mailto:sergioai@pr.gov.br)

**Luciana Reis de Azevedo\***

Professora Adjunta (Estomatologia) do Curso de Odontologia, Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901

Curitiba – Paraná – Brasil Telefone: 55 41 3343-0413/3271-2537

E-mail: [l.azevedo@pucpr.br](mailto:l.azevedo@pucpr.br)

**Autor correspondente.** Telefone: 55 41 3343-0413/3271-2537; e-mail:

[l.azevedo@pucpr.br](mailto:l.azevedo@pucpr.br) (Luciana Reis de Azevedo).

## **Resumo**

Neste estudo avaliou-se o efeito de drogas psicotrópicas sobre o fluxo salivar estimulado (FSE), concentração de proteínas totais, uréia e cálcio, atividade da  $\alpha$ -amilase, pH e capacidade de tamponamento salivar (CTS). Além disso, verificou-se a prevalência de xerostomia em usuários de psicotrópicos e sua relação com baixo fluxo salivar e/ou hipossalivação. Trinta e três indivíduos foram alocados em grupos: I (controle, n=17); II (indivíduos em tratamento com psicotrópicos, n=16); III (indivíduos do grupo II, em tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, na dose inicial recomendada, n=8). Saliva total foi obtida com estímulo mecânico e FSE pela sialometria. O pH salivar foi determinado imediatamente após a coleta da saliva. A CTS foi obtida pela titulometria e a composição salivar quantificada pelo método colorimétrico. O grupo II apresentou diminuição estatisticamente significativa ( $p=0,0203$ ), de 33,85%, no FSE quando comparado ao grupo I. Xerostomia foi observada em 37,50% e 50% dos indivíduos nos grupos II e III, os quais apresentaram redução no FSE de 45,38% e 42,31%, respectivamente, quando comparados ao grupo I. A composição bioquímica salivar, pH e CTS não foram afetados significativamente pelo uso de psicotrópicos ( $p>0,05$ ). A xerostomia induzida pelos psicotrópicos foi associada à diminuição do FSE e não a alterações na composição bioquímica salivar. Mesmo com o uso de medicações de última geração, houve queixa de boca seca com redução no fluxo salivar e, portanto, cuidados odontológicos são indispensáveis, pois a xerostomia está associada a vários problemas clínicos, dentre eles, o aumento da susceptibilidade a infecções bucais.

## **Palavras-Chave**

Psicotrópicos; Saliva; Xerostomia; Hipossalivação.

## **Introdução**

A saliva é indispensável para a manutenção da saúde da boca. Ela lubrifica a mucosa bucal, promove a remineralização dos dentes e protege a boca contra infecções causadas por microrganismos patogênicos.<sup>1-4</sup> Mesmo sendo o principal fluido protetor dos tecidos bucais, sua verdadeira importância para o bem estar do indivíduo, geralmente, é percebida quando o fluxo salivar está diminuído.<sup>5</sup>

O controle fisiológico da secreção salivar é regulado pelo sistema nervoso autônomo, por meio de receptores presentes nas glândulas salivares. A estimulação parassimpática, por meio das ações da acetilcolina sobre os receptores muscarínicos M3 (transmissão colinérgica), aumenta o volume de saliva secretada. A estimulação simpática, por meio das ações da noradrenalina sobre os receptores  $\alpha$  e  $\beta$  (transmissão noradrenérgica), controla principalmente o conteúdo de proteínas na saliva.<sup>6-8</sup>

Um grande número de fármacos (antidepressivos e ansiolíticos) usados comumente para o tratamento de doenças psiquiátricas e outras condições médicas, tais como enxaqueca e artrite reumatóide, tem efeitos colaterais de boca seca (xerostomia), diminuição do fluxo salivar e/ou alteração na composição da saliva.<sup>9-14</sup>

As diversas classes de antidepressivos possuem ações anticolinérgicas de diferentes intensidades. Eles bloqueiam os efeitos da acetilcolina sobre os receptores muscarínicos M3, resultando em diminuição da secreção salivar. Assim, predomina a estimulação simpática que leva à produção de saliva mais viscosa e pouco abundante.<sup>2,6,8,15</sup> O fluxo salivar estimulado é considerado baixo para valores entre 0,7 a 1mL/min, enquanto a hipossalivação caracteriza-se por produção de saliva menor que 0,7mL/min.<sup>16</sup>



O bloqueio dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos também pode causar redução do fluxo salivar e alteração na composição da saliva.<sup>6</sup> Como os antidepressivos agem no sistema nervoso central (SNC), por exemplo, por meio dos receptores serotoninérgicos (5HT), podem também causar alterações neste fluido por meio de ações indiretas sobre as glândulas salivares.<sup>6,10</sup> Os benzodiazepínicos (BZDs) diminuem a secreção de saliva por meio dos receptores para BZDs, presentes nas glândulas salivares, e também por ações indiretas sobre estas glândulas pelos receptores para BZDs centrais.<sup>6,11,13</sup>

A sensação subjetiva de boca seca, também conhecida como xerostomia, resulta de redução no fluxo salivar, entretanto pode ocorrer mesmo na presença de fluxo salivar normal.<sup>17-20</sup> A diminuição na secreção de mucinas salivares pode ser mais importante que a quantidade de saliva secretada na indução da xerostomia.<sup>21</sup>

Os antidepressivos, principalmente os tricíclicos (ADTs), alteram a concentração de componentes salivares, tais como: proteínas totais,  $\alpha$ -amilase, glicoproteínas, cálcio e potássio.<sup>9,22-24</sup>

Na presença de xerostomia vários problemas clínicos surgem, dentre eles: ressecamento da mucosa bucal; dificuldade na deglutição e na fala; alta susceptibilidade a infecções bucais, principalmente candidose e cáries dentais; gengivite e mucosite.<sup>20,25</sup>

O mecanismo exato pelo qual os psicotrópicos causam hipossalivação, xerostomia ou alteração na composição salivar ainda não está totalmente esclarecido, pois existem muitos outros tipos de receptores para substâncias endógenas nas glândulas salivares que mediam a secreção da saliva, tais como receptores para a substância P e para o peptídeo intestinal vasoativo.<sup>7,26</sup>

A terapêutica medicamentosa para o tratamento das doenças psiquiátricas tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas. Entretanto, nenhuma medicação

psicotrópica, mesmo de última geração, é isenta de efeitos colaterais. A maioria dos antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs – fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram) causa queda no fluxo salivar e alteração em sua composição.<sup>14</sup>

Neste estudo avaliou-se o efeito de fármacos psicotrópicos sobre o fluxo salivar total estimulado, sobre a concentração de alguns componentes salivares (proteínas totais, uréia e cálcio) e atividade da  $\alpha$ -amilase, assim como, sobre o pH e capacidade de tamponamento salivar. Além disso, verificou-se a prevalência de xerostomia em usuários de psicotrópicos e a relação entre baixo fluxo salivar e/ou hipossalivação e sensação subjetiva de boca seca.

### **Materiais e métodos**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e consistiu de um estudo epidemiológico caso-controle.<sup>27</sup>

#### Amostra

A população desta investigação envolveu pacientes em atendimento na clínica Odontológica, funcionários e alunos da PUCPR.

Os critérios de exclusão da amostra foram: presença de condições sistêmicas que pudessem influenciar a fisiologia das glândulas salivares, tais como: síndrome de Sjögren, obesidade, caquexia, *diabetes mellitus*; indivíduos com história de radioterapia na região de cabeça e pescoço e/ou história de tratamento quimioterápico nos últimos três meses; fumantes ou usuários de drogas ilícitas, etilistas e portadores de cegueira total.

Após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos e incômodo que a metodologia pudesse acarretar, o indivíduo da pesquisa assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a participação voluntária na pesquisa.

A amostra consistiu de 33 indivíduos, de ambos os sexos, que foram divididos em grupos: grupo I (controle, n=17) – indivíduos saudáveis, sem queixa de boca seca, que não faziam uso de qualquer tipo de medicação de uso contínuo, exceto anticoncepcional; grupo II (experimental, n=16) – indivíduos que faziam uso de medicação antidepressiva da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), associados ou não a benzodiazepínicos (BZDs), há pelo menos um mês, para o tratamento da depressão e/ou síndrome do pânico. Não participaram aqueles com qualquer outra terapia medicamentosa, exceto anticoncepcional.<sup>9,22,28</sup>

No intuito de saber a ação isolada dos ISRSs sobre a quantidade e qualidade do fluxo salivar, outro grupo experimental (grupo III, n=8) foi formado a partir do grupo II, com a inclusão, apenas, dos indivíduos que faziam uso exclusivo de ISRSs, na dose terapêutica diária inicial recomendada (fluoxetina 20mg, paroxetina 20mg, sertralina 50mg).<sup>29</sup>

Os medicamentos usados pelos indivíduos dos grupos experimentais estão listados na Tabela 1.

Foi realizada anamnese de todos os indivíduos de acordo com a ficha clínica proposta. A queixa de boca seca foi anotada. Para os indivíduos em tratamento com drogas psicotrópicas, os dados referentes à medicação, bem como início do tratamento e posologia, foram registrados.

### Coleta de saliva

As amostras de saliva total foram obtidas por meio de estímulo mecânico, empregando um pedaço de látex para garrote esterilizado, de tamanho padronizado (1,5cm), com um fio dental amarrado para impedir a deglutição ou aspiração do mesmo. Os indivíduos foram orientados a mastigar continuamente o pedaço de látex durante 11 minutos. Toda a saliva produzida durante o primeiro minuto de estimulação foi desprezada.<sup>30</sup> Durante os 10 minutos subsequentes<sup>23</sup>, os indivíduos expeliram a saliva no interior de um pote coletor universal esterilizado previamente etiquetado e pesado. Os potes contendo as amostras foram acondicionados em recipiente de isopor com gelo e encaminhados ao laboratório de Bioquímica da PUCPR, onde as amostras foram processadas no mesmo dia da coleta.

Os requisitos para coleta padronizada de saliva total foram: não comer, beber (exceto água), realizar exercícios físicos e/ou sofrer grande estresse físico ou mental até 1 hora antes da coleta; as amostras de saliva foram coletadas entre 9:00 e 11:30 da manhã; o indivíduo foi orientado a sentar em posição relaxada em cadeira comum; as amostras com sangue visível foram descartadas.<sup>31</sup>

### Procedimentos laboratoriais

#### *Sialometria*

O fluxo salivar estimulado (FSE) foi obtido por meio do método gravimétrico. A massa do frasco coletor universal após a coleta de saliva foi diminuída da massa deste mesmo pote antes da coleta. Visto que cada 1g de massa equivale a 1mL de saliva<sup>32</sup>, a diferença da massa do pote coletor antes e após a coleta, dividida pelo tempo de 10 minutos forneceu o FSE, expresso em mL/min. Para medir a massa dos potes coletores

antes e após a coleta, foi utilizada uma balança analítica - Marte<sup>®</sup>, modelo AL 500 (SP – Brasil).

#### *Índice de fluxo salivar (IFS)*

Para classificação do FSE e para viabilizar a análise estatística e comparação entre grupos, foi utilizado o critério de Tenovuo e Lagerlöf<sup>16</sup>, ao qual foram atribuídos os seguintes escores numéricos (IFS): **1** - hipossalivação: <0,7mL/min; **2** - baixo fluxo salivar: 0,7-1mL/min; e **3** - fluxo salivar normal: 1-3mL/min.

#### *Análise sialoquímica*

Foram avaliadas as concentrações de proteínas totais, uréia e cálcio salivares, além da atividade da  $\alpha$ -amilase, capacidade de tamponamento e pH da saliva.

O pH salivar (pH) foi determinado com o uso do pHmetro de bolso da QUIMIS<sup>®</sup> Q400BD (com eletrodo direto) (Diadema/SP) imediatamente após a coleta da saliva.<sup>33</sup>

Antes de submeter as amostras de saliva às provas bioquímicas, as mesmas foram centrifugadas durante 10 minutos a uma velocidade de 3.000 rpm. Este procedimento visou separar as partículas contaminantes da saliva, tais como células epiteliais descamadas, bactérias, células sanguíneas e também qualquer resíduo alimentar.<sup>34</sup>

A capacidade de tamponamento salivar (CTS) foi determinada por meio da titulometria segundo uma modificação da técnica descrita por Aranha.<sup>35</sup> Foi medido o volume de ácido láctico 0,1N necessário para baixar o pH salivar até o pH crítico (5,5). Uma amostra de 2,5mL da saliva centrifugada foi colocada em um Becker ao qual se acrescentou lentamente, com auxílio de uma bureta, ácido láctico 0,1N. A solução salivar foi continuamente agitada e, a cada gota de ácido acrescentada, o pH foi lido por meio do pHmetro.

O método colorimétrico foi utilizado para a quantificação de proteínas totais (g/dL – Kit para Proteínas Totais – Biureto – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil) e cálcio (mg/dL – Kit para Cálcio – Cresolftaleína complexona – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil). O método enzimático colorimétrico foi utilizado para quantificar a uréia (mg/dL – Kit para Ureia enzimática – Urease, Berthelot – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil). A atividade da  $\alpha$ -amilase (U/L – Kit para  $\alpha$ -Amilase (Gal-G2 CNP) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil) foi determinada pelo método cinético colorimétrico.

A leitura das absorbâncias ocorreu por meio do espectrofotômetro ThermoSpectronic Unicam<sup>®</sup>, modelo Genesys 10 uV (NY/USA). Os testes bioquímicos foram realizados em triplicata para cada amostra de saliva.

Todos os procedimentos descritos foram conduzidos por um único operador.

#### Análise estatística

Com os testes de Shapiro-Wilk e Levene testaram-se a normalidade e a homogeneidade de variâncias das variáveis estudadas, respectivamente. Com ANOVA foi verificado se havia diferença entre as médias de cada variável entre os grupos. Com o teste de Comparações Múltiplas de Tukey HSD detectou-se entre quais grupos ocorria diferença. Os testes do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis verificaram se havia dependência entre as variáveis sexo, queixa e grupos; queixa e IFS, e IFS e grupos, respectivamente. Todos os testes estatísticos foram realizados com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **Resultados**

A amostra consistiu de indivíduos com idades variando de 18 a 65 anos, com média de idade de 32,24 anos. Os indivíduos foram alocados em grupos: I (controle, n=17), sendo 2 indivíduos do sexo masculino e 15 do feminino, com média de idade de

30,41 anos (19 a 55 anos); II (experimental, n=16), sendo 2 indivíduos do sexo masculino e 14 do feminino, com média de idade de 33,69 anos (18 a 65 anos); III (experimental, n=8), sendo 1 do sexo masculino e 7 do feminino, com média de idade de 33,25 anos (18 a 62 anos).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades e os grupos ( $p=0,8312$ ) e não houve dependência entre sexo e grupos ( $p=0,9975$ ).

Houve distribuição normal das seguintes variáveis: FSE, CTS, pH,  $\alpha$ -amilase, proteínas (nos grupos I e III), cálcio e uréia ( $p>0,05$ ). Não houve distribuição normal para idade e proteínas no grupo II ( $p<0,05$ ).

Houve homogeneidade de variâncias para todas as variáveis contínuas dos grupos I, II e III ( $p>0,05$ ).

A Tabela 2 mostra as médias e desvios padrão das variáveis estudadas de acordo com os grupos.

Houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0181$ ) entre as médias da variável FSE em função dos grupos. O grupo II apresentou diminuição estatisticamente significativa ( $p=0,0203$ ), de 33,85%, no FSE quando comparado ao grupo I. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre as médias da variável FSE entre os grupos I e III (Tabela 2).

A CTS, o pH e os quatro componentes bioquímicos salivares estudados ( $\alpha$ -amilase, proteínas, cálcio e uréia) não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p>0,05$  – Tabela 2).

A Tabela 3 mostra FSE e IFS de todos os indivíduos dos grupos I, II e III e queixa de xerostomia dos grupos II e III.

No grupo controle, 12 indivíduos (70,59%) apresentaram FSE maior que 1mL/min (IFS=3). No grupo II, 11 indivíduos (68,75%) tiveram FSE menor que 1mL/min (IFS 1 ou 2). Destes, 5 (45,45%) apresentaram FSE menor que 0,7mL/min (IFS=1). Dos 8 indivíduos do grupo III, 5 (62,50%) apresentaram FSE menor que 1mL/min (IFS 1 ou 2). Destes, 1 (20%) apresentou FSE abaixo de 0,7mL/min (IFS=1) (Tabela 3). Não houve dependência estatisticamente significativa entre a variável IFS e grupos ( $p=0,1294$ ).

Dos 16 indivíduos do grupo II, 6 (37,50%) apresentaram xerostomia. Dos 8 indivíduos do grupo III, 4 (50%) relataram este sintoma (Tabela 3). Houve dependência estatisticamente significativa entre queixa de boca seca e grupos ( $p=0,0013$ ).

A média do FSE dos indivíduos do grupo II, com queixa de boca seca, foi de 0,71mL/min (IFS=2). Quando comparada a do grupo controle (FSE=1,30mL/min; IFS=3), o FSE dos indivíduos com xerostomia no grupo II reduziu 45,38%. O FSE médio dos indivíduos do grupo III, com xerostomia, foi de 0,75mL/min (IFS=2). Quando comparado ao do grupo controle (FSE=1,30mL/min), o FSE dos indivíduos com queixa de boca seca no grupo III reduziu 42,31%. Houve dependência estatisticamente significativa entre as variáveis IFS e queixa de boca seca ( $p=0,0363$ ).

### **Discussão**

A função das glândulas salivares é regulada pelo sistema nervoso autônomo, porém vários medicamentos podem modular o efeito da estimulação nervosa.<sup>22</sup> Qualquer droga capaz de bloquear os receptores das membranas acinares ou que altere as vias de transporte de íons pode afetar adversamente a qualidade e a quantidade da secreção salivar. Estas medicações incluem antidepressivos, sedativos e tranqüilizantes.<sup>20</sup>



Os efeitos colaterais anticolinérgicos persistem durante longos períodos de tratamento com as diferentes classes de antidepressivos. Estes efeitos são de diferentes intensidades e não são totalmente alcançados até que a droga atinja padrões estáveis de concentração no plasma.<sup>22,24,36</sup> No intuito de compor uma amostra de indivíduos com concentrações estáveis das medicações psicotrópicas no plasma sanguíneo, foram selecionados apenas aqueles em tratamento há pelo menos um mês. A média do tempo de uso dos antidepressivos nesta investigação foi de 10 meses.

Neste estudo, os indivíduos que fizeram uso de psicotrópicos (grupo II) apresentaram diminuição significativa no FSE quando comparados aos indivíduos do grupo controle (grupo I) (Tabela 2). Hunter e Wilson<sup>36</sup> compararam os efeitos de ADTs e ISRSs sobre a saliva estimulada da parótida. Verificaram que ambos causaram redução no FSE, sendo o efeito dos ADTs mais pronunciado do que o dos ISRSs. Estes apresentam ação anticolinérgica mais leve quando comparados aos ADTs, os quais bloqueiam os receptores colinérgicos muscarínicos, sendo considerados os antidepressivos mais comumente relacionados à hipossalivação e à xerostomia.<sup>37</sup>

Dos pacientes que fazem uso de medicações antidepressivas, 30% a 60% relatam a xerostomia como importante efeito colateral.<sup>3</sup> Para os usuários de ISRSs a ocorrência deste sintoma varia de 15% a 35%.<sup>36,38,39</sup> Os ADTs podem causar sensação de boca seca em 70% a 85% dos pacientes.<sup>15,40</sup> No presente estudo, 37,50% dos indivíduos que fizeram uso de medicações psicotrópicas (grupo II) e 50% dos indivíduos que fizeram uso exclusivo de ISRSs (grupo III) apresentaram este sintoma – uma taxa maior para os ISRSs, com relação aos estudos anteriormente citados, contudo menor que a taxa encontrada para os ADTs. É importante ressaltar que os diferentes métodos de coleta de informações, tais como, escala visual analógica, questionários respondidos

individualmente ou aplicados pelo pesquisador e relatos espontâneos, podem influenciar a queixa de boca seca.<sup>18,41</sup>

Devido à esperada ausência de atividade anticolinérgica dos ISRSs, acreditava-se que a diminuição do fluxo salivar e xerostomia não ocorressem.<sup>36</sup> Entretanto, especula-se que a presença deste quadro clínico possa ser consequência indireta da ação destes fármacos no SNC, por meio de mecanismos difíceis de identificar<sup>6</sup>, e provavelmente, por meio da ação da serotonina nos receptores 5HT presentes na microcirculação periférica.<sup>42</sup> Segundo Schubert e Izutsu<sup>43</sup>, as medicações podem afetar o fluxo salivar e sua composição por meio de alterações no fluxo sanguíneo das glândulas salivares.

Neste estudo, tanto os indivíduos que fizeram uso de medicação psicotrópica (grupo II) como aqueles que fizeram uso exclusivo de ISRSs (grupo III) e que tinham xerostomia, apresentaram redução de mais de 40% no FSE quando comparados ao grupo controle (grupo I). Este achado sugere que a xerostomia é causada principalmente pela redução na secreção de saliva. Outro estudo<sup>36</sup> também mostrou redução significativa do FSE (32%) nos pacientes que fizeram uso de ISRSs e se queixavam de boca seca. No entanto, este efeito foi menos pronunciado quando comparado aos efeitos dos ADTs, os quais causaram redução de cerca de 60% no FSE dos pacientes com xerostomia.<sup>36</sup> Entretanto, para Anttila et al.<sup>21</sup>, a diminuição na secreção de mucinas salivares pode ser mais importante que a quantidade de saliva secretada na indução da xerostomia.

A sensação subjetiva de boca seca pode ocorrer mesmo na presença de fluxo salivar normal, ou seja, não necessariamente está associada à diminuição na quantidade de saliva.<sup>18,44</sup> O presente estudo mostrou que alguns indivíduos com baixo fluxo salivar

ou hipossalivação não se queixaram de boca seca. Por outro lado, um indivíduo com fluxo salivar normal (VFSE=1,04mL/min) apresentou este sintoma (Tabela 3), o que vem ao encontro dos achados de Bergdahl e Bergdahl.<sup>1</sup> Segundo estes autores, a ausência de xerostomia em alguns indivíduos com hipossalivação pode ser explicada por uma negação dos sintomas, não apenas com relação à secura bucal subjetiva, mas também por uma negação de sintomas afetivos como estresse e ansiedade. Fatores como tipo de saliva (repouso ou estimulada), procedimentos e tempo de coleta, composição e fonte (glândulas salivares maiores ou menores), variações fisiológicas e susceptibilidade individuais podem contribuir para o relato de boca seca e sua relação com hipossalivação.<sup>36,44,45</sup> Além disso, os denominados valores normais para o fluxo salivar estimulado e não-estimulado exibem uma grande variação biológica. Logo, o fluxo salivar individual deveria ser monitorado regularmente e não determinado como “normal” ou “anormal” baseando-se apenas em uma medição.<sup>25</sup>

Há evidências de que a prevalência de xerostomia está correlacionada ao número de fármacos tomados diariamente.<sup>46</sup> Neste estudo, 3 (18,75%) indivíduos do grupo II faziam uso de antidepressivo associado ao BZD (Tabela 1). Tanto nesta pesquisa como na de Grégio et al.<sup>47</sup>, que testou a associação de Diazepam<sup>®</sup> e Tryptanol<sup>®</sup>, não foram observados os efeitos isolados dos medicamentos e pode ter ocorrido um sinergismo farmacológico, pois tanto os antidepressivos como os BZDs podem causar redução do fluxo salivar e/ou xerostomia.<sup>7,13</sup> Além disso, os resultados desta investigação mostraram que os indivíduos que faziam associação destes psicotrópicos apresentaram os mais baixos valores do FSE, caracterizando hipossalivação (Tabela 1 e 3). Esta associação também pode ter sido responsável pelo FSE médio mais baixo, dos indivíduos que fizeram uso de psicotrópicos (grupo II - 0,86mL/min), quando

comparado com o fluxo médio dos indivíduos que fizeram uso exclusivo de ISRSs (grupo III - 0,92mL/min) (Tabela 2). Por outro lado, foi verificado que o uso de até quatro medicações xerostômicas diferentes não resultou em redução adicional significativa do FSE.<sup>33</sup>

A concentração de proteínas totais, uréia e cálcio salivares, assim como, atividade da  $\alpha$ -amilase, pH e CTS, não foi afetada significativamente pelo uso das drogas psicotrópicas. O fato de não terem ocorrido alterações bioquímicas salivares, principalmente nos indivíduos que fizeram uso exclusivo dos ISRSs, pode sugerir uma seletividade de ação desta classe de antidepressivos, quando comparados aos ADTs (medicações não-seletivas). Estes últimos estão associados a aumentos significantes nas concentrações de proteínas totais, glicoproteínas e na atividade da  $\alpha$ -amilase<sup>9,22-24</sup>, assim como de cálcio e potássio.<sup>22,23</sup>

A concentração de proteínas totais e atividade da  $\alpha$ -amilase na saliva estimulada por pilocarpina, após tratamento crônico com fluoxetina, não foram afetadas<sup>3</sup>. É possível que a ação da pilocarpina tenha aumentado o volume de água na saliva, pois ela é secretagoga, e efeitos sutis das drogas nos conteúdos salivares podem não ter sido evidentes.<sup>3</sup> Foi constatado que o zimelidina (ISRS), após longo período de uso, causou aumento na atividade da  $\alpha$ -amilase e no conteúdo de proteínas totais, sugerindo um efeito simpatomimético da droga, colocando em dúvida a seletividade desta medicação.<sup>24</sup> Entretanto, 14 a 18 horas após a última ingestão deste fármaco, houve diminuição na concentração de alguns componentes orgânicos.<sup>22</sup>

Níveis aumentados de cálcio após tratamento prolongado com fluoxetina foram observados na saliva estimulada por pilocarpina<sup>3</sup>, contrariando os achados deste estudo. Entretanto, este sialogogo provoca aumento nos níveis de cálcio.<sup>16</sup>

O zimelidina (200mg) aumentou a capacidade tampão da saliva estimulada por ácido cítrico<sup>9</sup>, entretanto, os resultados do presente estudo não mostraram diferença de valores na CTS.

Os efeitos dos antidepressivos nas secreções glandulares são muito complexos, uma vez que atuam em vários níveis, tais como no cérebro, nas sinapses colinérgicas proximais e na fenda do nervo efector.<sup>23</sup> Além disso, duração do tratamento, diferenças nas taxas de absorção e excreção, diferenças no modo de ação, concentração plasmática, dose de cada fármaco e possibilidade de formação de metabólitos biológicos ativos complicam o entendimento farmacodinâmico das diferentes drogas, dificultando a determinação dos efeitos exatos sobre as glândulas salivares.<sup>9,23,36</sup>

Há uma grande variação dos efeitos das medicações antidepressivas sobre o fluxo salivar e sua composição em pesquisas clínicas e pré-clínicas.<sup>3</sup> Alguns fatores que podem explicar estas variações são: implicações farmacocinéticas e farmacodinâmicas; estudos com pacientes *versus* voluntários *versus* animais; dose única *versus* administração contínua; meia vida plasmática *versus* duração do estudo; biodisponibilidade das preparações comerciais *versus* dos fármacos manipulados.<sup>28</sup>

O estudo de pacientes psiquiátricos que fazem uso de antidepressivos por longo período é mais adequado do que de voluntários sadios aos quais são administradas doses únicas de medicação. Isto acontece porque não é possível transpor totalmente seus resultados para a prática clínica, uma vez que os antidepressivos são sempre administrados de forma crônica. Vale especular que a recuperação do paciente pode interferir nas alterações salivares observadas no início do tratamento e que os processos psicológicos por si só podem afetar o fluxo salivar e/ou causar sensação subjetiva de boca seca.<sup>1,15,28</sup>

A coleta da saliva estimulada fornece informações a respeito da capacidade secretória das glândulas salivares. A composição salivar da parótida humana pode ser influenciada pela natureza do estímulo gustatório. O estímulo ácido pode interferir na capacidade tampão e pode causar a precipitação de certas proteínas salivares<sup>30,48</sup> e de cálcio. Este trabalho utilizou a estimulação mecânica e a principal vantagem dela é que os estímulos usados são inertes e, portanto, não adicionam nada à saliva.<sup>30</sup>

Os resultados da presente pesquisa indicam que as medicações psicotrópicas estudadas não têm um efeito tão deletério sobre a secreção salivar quando comparadas com dados obtidos da literatura com relação aos efeitos dos ADTs na saliva, sendo preferíveis, sempre que possível, em relação à saúde bucal, ao conforto do paciente e a continuidade do tratamento. Entretanto, mesmo com o uso destas medicações consideradas de última geração, um número considerável de indivíduos tem queixa de boca seca associada à redução do fluxo salivar estimulado e, portanto, cuidados odontológicos são indispensáveis. Na presença de xerostomia, vários problemas clínicos surgem, dentre eles: ressecamento da mucosa bucal; dificuldade na deglutição e na fala; alta susceptibilidade a infecções bucais, principalmente candidose e cáries dentais; gengivite e mucosite.<sup>20,25</sup>

Não há trabalhos suficientes a respeito dos efeitos dos ISRSs sobre a composição e o fluxo salivar em tratamentos de curto e longo prazo. Além disso, a metodologia destes poucos estudos varia grandemente. Assim, torna-se difícil a comparação entre pesquisas e mantém-se aberta uma área para futuras investigações no campo dos efeitos colaterais bucais dos antidepressivos de última geração.

**Agradecimentos**

Os autores agradecem aos psiquiatras Gustavo Malheiros Bastos, Maristela da Costa Sousa e Silvano de Jesus Jorge, ao médico Edelsio Rivelino Alves Julio, aos cirurgiões-dentistas Flávio Alves Ribeiro e Maria de Fátima Scarpim, ao Prof. Alaércio Aparecido de Oliveira e à Cleide Mariano de Brito Zeglan, pela inestimável colaboração nesta pesquisa.

### Referências bibliográficas

1. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000; 79:1652-1658.
2. Stack KM, Papas AS. Xerostomia: etiology and clinical management. *Nutr Clin Care* 2001; 4:15-21.
3. Kopittke L, Gomez R, Barros HM. Opposite effects of antidepressants on unstimulated and stimulated salivary flow. *Arch Oral Biol* 2005; 50:17-21.
4. Le Pera AF, Mahevich RA, Silverstein H. Xerostomia and its effects on the dentition. *J N J Dent Assoc* 2005; 76:19-21.
5. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Glândulas salivares. In: Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Anatomia, embriologia e histologia bucal. 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.255-268.
6. Wynn RL, Meiller TF. Drugs and dry mouth. *Gen Dent* 2001; 49:10-14.
7. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9:165-176.
8. Smith PM. Mechanisms of salivary secretion. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. Saliva and oral health. 3<sup>a</sup> ed. London: BDJ Books; 2004. p.14-31.
9. Von Knorring L, Mörnstad H. Qualitative changes in saliva composition after short-term administration of imipramine and zimelidine in healthy volunteers. *Scand J Dent Res* 1981; 89:313-320.
10. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontol* 1997; 14:33-47.
11. Okubo M, Kawaguchi M. Inhibitory regulation of amylase release in rat parotid acinar cells by benzodiazepine receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 359:243-249.



12. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol* 2001; 46:413-423.
13. Kujirai M, Sawaki K, Kawaguchi M. Inhibitory effect of diazepam on muscarinic receptor-stimulated inositol 1,4,5-trisphosphate production in rat parotid acinar cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137:945-952.
14. Silva RM, Perez FEG, Adde CA, Rocha RG. O uso de medicamentos antidepressivos e as implicações no atendimento odontológico. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2004; 58:99-103.
15. Zwicker AP, Del Porto JA, Carlini EA. Efeitos anticolinérgicos da mianserina, maprotilina, amitriptilina e imipramina em voluntários sadios. *J Bras Psiq* 1984; 33:339-347.
16. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia clínica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Livraria Editora Santos; 2001. p.17-43.
17. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985; 110:519-525.
18. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73:20-25.
19. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:61-69.
20. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004; 5:223-233.

21. Anttila SS, Knuuttila ML, Sakki TK. Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med* 1998; 60:215-218.
22. Mörnstad H, Von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Long-term effects of two principally different antidepressant drugs on saliva secretion and composition. *Scand J Dent Res* 1986; 94:461-470.
23. Mörnstad H, Von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Acute effects of some different antidepressant drugs on saliva composition. *Neuropsychobiology* 1986; 15:73-79.
24. Von Knorring L, Mörnstad, H. Saliva secretion rate and saliva composition as a model to determine the effect of antidepressant drugs on cholinergic and noradrenergic transmission. *Neuropsychobiology* 1986; 15:146-154.
25. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. v. 2. Illinois: Quintessence books; 2000. p.91-123.
26. Kawaguchi M, Yamagishi H. Receptive systems for drugs in salivary gland cells. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1995; 105:295-303 (*abstract*).
27. Costa AJL, Nadanovsky P. Desenhos de estudos epidemiológicos. In: Costa AJL, Luiz RR, Nadanovsky P. Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. 473 p.
28. Rafaelsen OJ, Clemmesen L, Lund H, Mikkelsen PL, Bolwig TG. Comparison of peripheral anticholinergic effects of antidepressants: dry mouth. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 290:364-369.
29. Ballone GJ. PsiqWeb: psiquiatria geral GJ Ballone [homepage na internet]. [Atualizado em 15 de maio de 2005; Acesso em 12 de junho de 2006]. Disponível em: [www.psiqweb.med.br](http://www.psiqweb.med.br).

30. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66:648-653.
31. Lima AAS. Avaliação sialométrica e sialoquímica de indivíduos submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. Curso de Pós-Graduação em Odontologia, 1999.
32. Banderas-Tarabay JA, Gonzales-Begne M, Sanchez-Garduno M, Millan-Cortez E, Lopez-Rodriguez A, Vilchis-Velazquez A. The flow and concentration of proteins in human whole saliva. *Salud Publica Mex* 1997; 39:433-441.
33. Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:42-46.
34. Mandel ID, Wotman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci Rev* 1976; 8:25-47.
35. Aranha FL. Bioquímica odontológica. São Paulo: Sarvier; 1996. 102 p.
36. Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995; 40:983-989.
37. Keene JJ Jr, Galasko GT, Land MF. Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:71-79.
38. Friedlander AH, Marder SR, Sung EC, Child JS. Panic disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2004; 135:771-778.

39. Boyd LD, Dwyer JT, Papas A. Nutritional implications of xerostomia and rampant caries caused by serotonin reuptake inhibitors: a case study. *Nutr Rev* 1997; 55:362-368.
40. Wynn RL. The top 50 prescription medications dispensed in pharmacies in 2001. *Gen Dent* 2002; 50:400-406.
41. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159:1245-1252.
42. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.136-146.
43. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987;66:680-688.
44. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant R J, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:281-291.
45. Glassman AH, Carino JS, Roose SP. Adverse effects of tricyclic antidepressants: focus on the elderly. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1984; 39:391-398.
46. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25:211-216.
47. Grégio AMT, Durscki JRC, Lima AAS, Machado MAN, Ignácio, AS, Azevedo LR. Association of amitriptyline and diazepam on the histomorphometry of rat parotid glands. *Pharmacologyonline* 2006; 2:96-108.

48. Dawes C. Stimulus effects on protein and electrolyte concentrations in parotid saliva. *J Physiol* 1984; 346:579-588.

Tabela 1: Drogas psicotrópicas utilizados pelos indivíduos dos grupos II e III.

<b>Grupo II</b>	<b>Drogas psicotrópicas</b>	<b>Dose dos Antidepressivos ISRSs</b>
1*	Fluoxetina	20mg
2*	Fluoxetina	20mg
3	Sertralina	75mg
4	Fluoxetina + clonazepam (BZD)	10mg
5*	Sertralina	50mg
6	Fluoxetina + clonazepam (BZD)	20mg
7*	Paroxetina	20mg
8	Sertralina	75mg
9	Paroxetina	40mg
10*	Paroxetina	20mg
11	Citalopram + lorazepam (BZD)	10mg
12*	Fluoxetina	20mg
13	Fluoxetina	30mg
14*	Fluoxetina	20mg
15*	Fluoxetina	20mg
16	Sertralina	75mg

Fonte: dados da pesquisa.

\*Indivíduos do grupo III.

ISRSs - inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

BZD - benzodiazepínico.

**Tabela 2: Valores médios e desvios padrão das variáveis estudadas nos grupos I, II e III.**

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		p
	$\bar{X}$	DP	$\bar{X}$	DP	$\bar{X}$	DP	
FSE	<b>**1,30</b>	<b>0,55</b>	<b>**0,86</b>	<b>0,35</b>	<b>0,92</b>	<b>0,31</b>	<b>*0,0181</b>
CTS	<b>3,54</b>	<b>1,13</b>	<b>3,12</b>	<b>1,04</b>	<b>2,98</b>	<b>0,83</b>	<b>0,3588</b>
pH	<b>7,39</b>	<b>0,17</b>	<b>7,30</b>	<b>0,29</b>	<b>7,31</b>	<b>0,19</b>	<b>0,5309</b>
$\alpha$ -amilase	<b>362,58</b>	<b>105,66</b>	<b>357,01</b>	<b>96,99</b>	<b>354,42</b>	<b>101,76</b>	<b>0,9786</b>
Proteínas	<b>0,18</b>	<b>0,07</b>	<b>0,19</b>	<b>0,11</b>	<b>0,14</b>	<b>0,07</b>	<b>0,5380</b>
Cálcio	<b>2,76</b>	<b>1,36</b>	<b>2,88</b>	<b>0,89</b>	<b>3,03</b>	<b>1,18</b>	<b>0,8581</b>
Uréia	<b>20,85</b>	<b>9,07</b>	<b>22,03</b>	<b>7,17</b>	<b>20,99</b>	<b>6,25</b>	<b>0,9032</b>

Fonte: dados da pesquisa.

FSE - fluxo salivar estimulado.

CTS - capacidade de tamponamento salivar.

\*Diferença estatisticamente significante entre os grupos I, II e III.

\*\*Diferença estatisticamente significante ( $p=0,0203$ ) entre os grupos I e II.

**Tabela 3: Fluxo salivar estimulado (FSE) e índice de fluxo salivar (IFS) de todos os indivíduos dos grupos I, II e III, e queixa de xerostomia dos indivíduos dos grupos II e III.**

Indivíduos	I		II		Xerostomia
	FSE	IFS	FSE	IFS	
1	1,77	3	0,77*	2	não
2	1,95	3	0,72*	2	sim
3	0,59	1	1,09	3	não
4	0,40	1	0,54	1	sim
5	0,81	2	1,49*	3	não
6	1,25	3	0,48	1	não
7	1,75	3	1,08*	3	não
8	2,24	3	1,65	3	não
9	1,17	3	0,73	2	sim
10	1,09	3	0,79*	2	sim
11	1,30	3	0,58	1	não
12	1,76	3	0,96*	2	não
13	0,69	1	0,99	2	não
14	1,13	3	0,46*	1	sim
15	0,89	2	1,04*	3	sim
16	2,15	3	0,44	1	não
17	1,15	3			

Fonte: dados da pesquisa.

\*Indivíduos do grupo III.



## **2. ARTIGO EM INGLÊS**

**Title page**

**THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS AND BENZODIAZEPINES ON  
STIMULATED SALIVARY FLOW RATE AND BIOCHEMISTRY  
COMPOSITION OF THE SALIVA**

**Authors****Patrícia Del Vigna de Almeida**

Post-Graduation Student, Department of Stomatology, School of Dentistry,  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Rua Nicanor Rivas 100, casa 64, São Braz 82320-460, Curitiba – Paraná,  
Brazil

E-mail address: [patvigna@yahoo.com.br](mailto:patvigna@yahoo.com.br)

**Ana Maria Trindade Grégio**

Associate Professor and Chairman, Department of Pharmacology, School of  
Dentistry, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná –  
Brazil

E-mail address: [ana.gregio@pucpr.br](mailto:ana.gregio@pucpr.br)

**João Armando Brancher**

Assistant Professor, Department of Biochemistry, School of Dentistry, Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná –  
Brazil

E-mail address: [brancher.a@pucpr.br](mailto:brancher.a@pucpr.br)

**Sérgio Aparecido Ignácio**

Associate Professor and Chairman, Department of Statistics, School of Dentistry, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901, Curitiba – Paraná – Brazil

E-mail address: [sergioai@pr.gov.br](mailto:sergioai@pr.gov.br)

**Luciana Reis de Azevedo\***

Associate Professor, Department of Stomatology, School of Dentistry, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Rua Imaculada Conceição 1155, Prado Velho 80215-901

Curitiba – Paraná – Brazil Telephone: 55 41 3343-0413/3271-2537

E-mail address: [l.azevedo@pucpr.br](mailto:l.azevedo@pucpr.br)

**\*Corresponding author.** Telephone: 55 41 3343-0413/3271-2537; e-mail address: [l.azevedo@pucpr.br](mailto:l.azevedo@pucpr.br) (Luciana Reis de Azevedo).

**Abstract**

In this study the effect of psychotropics drugs on the stimulated salivary flow rate (SSFR), total proteins, urea and calcium concentration,  $\alpha$ -amylase activity, pH and saliva buffer capacity (SBC) was evaluated. In addition, the prevalence of xerostomia in psychotropic drug users and its relationship with a low salivary flow rate and/or hyposalivation was verified. Thirty three subjects were divided into the following groups: I (control, n=17); II (psychotropic drugs users, n=16); III (subjects of group II, using selective serotonin reuptake inhibitors, at the recommended initial dose, n=8). Whole saliva was collected by mechanical stimulation and the SSFR by sialometry. Saliva pH was determined immediately after saliva collection. SBC was obtained by titrimetry and salivary composition was quantified by the colorimetric method. Group II presented a statistically significant decrease ( $p=0.0203$ ), of 33.85% in the SSFR, when compared with group I. Xerostomia was observed in 37.50% and 50% of subjects in groups II and III, which presented a reduction of 45.38% and 42.31% respectively, in the SSFR, when compared with group I. The biochemical saliva composition, pH and SBC were not significantly affected ( $p>0.05$ ) by the use of psychotropics. The xerostomia they induced was associated with the decrease in SSFR and not with alterations in the biochemical salivary composition. Even when using the latest generation drugs, there were complaints of dry mouth associated with a decrease in the saliva flow rate, therefore dental care is indispensable, since xerostomia is related to several clinical problems, including susceptibility to oral infections.

**Keywords**

Psychotropic drugs; Saliva; Xerostomia; Hyposalivation.

## Introduction

Saliva is indispensable for maintaining oral health. It lubricates the oral mucosa, promotes remineralization of the teeth and protects the mouth against infections caused by pathogenic microorganisms.<sup>1-4</sup> Although it is the main oral tissue protective fluid, its chief importance to the individual's welfare is generally perceived only when the salivary flow rate decreases.<sup>5</sup>

Physiologic control of salivary secretion is regulated by the autonomic nervous system, by means of receptors present in the salivary glands. Parasympathetic stimulation, by means of acetylcholine actions on the muscarinic M3 receptors (cholinergic transmission), increases the amount of secreted saliva. Sympathetic stimulation by means of noradrenaline actions on the  $\alpha$  and  $\beta$  receptors (noradrenergic transmission), controls mainly the content of the salivary proteins.<sup>6-8</sup>

A large number of commonly used medications (antidepressants and anxiolytics) for the treatment of psychiatric disorders and other medical conditions, such as rheumatic disease and migraine, have the side effects of dry mouth (xerostomia), decreased salivary flow rate and/or altered saliva composition.<sup>9-14</sup>

The different classes of antidepressants present anticholinergic effects in a variety of degrees. They block the effects of acetylcholine on the muscarinic M3 receptors, resulting in a decreased salivary flow rate. Therefore, sympathetic stimulation predominates, which leads to more viscous and less copious saliva production.<sup>2,6,8,15</sup> The stimulated salivary flow rate is considered low at values between 0.7 to 1mL/min, while hyposalivation is characterized by saliva production of under 0.7mL/min.<sup>16</sup>

The blocking of  $\alpha$ -adrenergic receptors can also lead to decrease in the salivary flow rate and alterations in the saliva composition.<sup>6</sup> Furthermore, since these

medications act on the central nervous system (CNS), for example, by means of the serotonergic receptors (5HT), they can also cause alterations in saliva by means of indirect actions on the salivary glands.<sup>6,10</sup> The benzodiazepines (BZDs) decrease the salivary flow rate through the BZD receptors in the salivary glands and also by indirect action on the salivary glands through the central BZD receptors.<sup>6,11,13</sup>

The subjective feeling of dry mouth results from a reduction in saliva secretion, although it may occur in spite of the presence of a normal saliva flow rate.<sup>17-20</sup> The lack of secreted salivary mucins, rather than the quantity of saliva may play a role in the induction of xerostomia.<sup>21</sup>

The antidepressants, mainly the tricyclic ones (TCAs), modify the salivary component concentrations, such as: total proteins,  $\alpha$ -amylase, glycoproteins, calcium and potassium.<sup>9,22-24</sup>

In the presence of xerostomia various clinical problems develop. These include mucosal dryness; difficulty in swallowing and speech; high susceptibility to oral infections, mainly candidosis and dental caries; gingivitis and mucositis.<sup>20,25</sup>

It is not clear yet which mechanism is used by these psychotropic drugs to induce hyposalivation, xerostomia or changes in the salivary composition, since there are many other endogenous substance receptors in the salivary glands that mediate the salivary flow rate, such as substance P and vasoactive intestinal peptide receptors.<sup>7,26</sup>

In the last few decades, therapeutic drugs for the treatment of psychiatric disorders have developed to a great extent. However, all psychotropic drugs, even those of the latest generation, present side effects. Within the antidepressant class, the major part of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs – fluoxetine, paroxetine,

sertraline and citalopram) cause a decrease in the salivary flow rate and change in saliva composition.<sup>14</sup>

In this study, the effects of psychotropic drugs on the whole stimulated saliva secretion rate, on the concentration of some salivary components (total proteins, urea and calcium) and  $\alpha$ -amylase activity, as well on the pH and the saliva buffer capacity were evaluated. In addition, the prevalence of xerostomia in psychotropic users and the relationship between a low salivary flow rate and/or hyposalivation and the subjective feeling of dry mouth were verified.

### **Material and methods**

This research was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the “Pontifícia Universidade Católica do Paraná” (PUCPR) and it consisted of a control-case epidemiologic study.<sup>27</sup>

#### Sample

The subjects enrolled in this study were patients being treated at the Dental clinic, workers and students from PUCPR.

The exclusion criteria used for the sample were: presence of systemic conditions that could influence the salivary gland physiology, such as: Sjögren’s syndrome, obesity, cachexia, *diabetes mellitus*; individuals with history of radiotherapy in the head and neck regions and/or history of chemotherapeutic treatment in the last three months; smokers or illicit drugs users, alcohol users and individuals with absolute blindness.

After a complete and detailed explanation about the nature of the research, its objectives, methods, anticipated benefits and the inconvenience the methodology could cause, the research members signed a free and enlightened consent term, authorizing their voluntary participation in the research.



The sample consisted of 33 subjects of both sexes, that were divided into the following groups: group I (control, n=17) – healthy subjects, without complaint of dry mouth, that did not take any kind of continuous medication, except for contraceptives; group II (experimental, n=16) - subjects using antidepressant drugs (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRIs), either associated with benzodiazepines (BZDs) or not, at least for one month, for treatment of depression and/or panic syndrome. Those with any other type of drug therapy, except contraceptives, were not enrolled.<sup>9,22,28</sup>

In order to find out the isolated action of SSRIs on the quantity and quality of the salivary flow, another experimental group (group III, n=8) was formed by selecting subjects from group II, with the inclusion of individuals that made exclusive use of SSRIs, at a daily therapeutic dose initially recommended (fluoxetine 20mg, paroxetine 20mg, sertraline 50mg).<sup>29</sup>

Drugs taken by the subjects in the experimental groups are listed on Table 1.

An anamnesis of the individuals was done according to a proposed clinical chart. Dry mouth complaint (complaint) was recorded. For individuals using psychotropic drugs, data about the medication, as well as the beginning of the treatment and its posology were also recorded.

#### Saliva collection

The whole saliva sample was obtained by mechanical stimulus, using a piece of latex from a sterilized garrotte, with standard size (1.5cm) and with a dental floss tied to it to prevent swallowing or aspiration. The individuals were instructed to continually chew the latex piece for 11 minutes. All the saliva produced during the first minute of stimulation was discarded.<sup>30</sup> During the next 10 minutes<sup>23</sup>, the individuals spat the saliva into a pre-tagged and pre-weighed sterile universal collection vial. The samples

were assembled in a polystyrene box with ice and sent to Biochemistry Laboratory at PUCPR, where they were processed on the same day they were collected.

The requirements for the standard total saliva collection were as follows: do not eat, drink (except water), practice physical exercises and/or be under great physical and mental stress until 1 hour before collection; the saliva samples were collected between 9:00 and 11:30 hours a.m.; the subject was instructed to sit in a relaxed position in an ordinary chair; the samples containing visible blood were discarded.<sup>31</sup>

### Laboratory procedures

#### *Sialometry*

The stimulated salivary flow rate (SSFR) was obtained by using the gravimetric method. The mass of the universal collection vial, after collecting saliva, was deducted from the mass of the same vial before collection. Since each 1g of mass is equal to 1mL of saliva<sup>32</sup>, the difference of the collection vial mass before and after the collection, divided by a time period of 10 minutes, gave the SSFR expressed in mL/min. To measure the mass of the collection vials, before and after the collection, an analytic scale – Marte<sup>®</sup>, model AL 500 (SP – Brazil) was used.

#### *Salivary flow index (SFI)*

To classify the SSFR and to make feasible the statistical analysis and comparison among the groups, the Tenouvo and Lagerlöf criterion<sup>16</sup> was used, to which the following numerical scores (SFI) were attributed: **1** – hyposalivation: <0.7mL/min; **2** – low salivary flow rate: 0.7-1mL/min; and **3** – normal salivary flow rate: 1-3mL/min.

#### *Sialochemistry analysis*

In addition to the  $\alpha$ -amylase activity, buffering capacity and the saliva pH, the salivary concentration of total proteins (proteins), urea and calcium were evaluated.

The salivary pH (pH) was determined with a pocket QUIMIS<sup>®</sup> Q400BD pHmeter (with direct electrode) (Diadema/SP) immediately after collecting the saliva.<sup>33</sup>

Before submitting the saliva samples to the biochemical tests, they were centrifuged during 10 minutes at a speed of 3 000 rpm. The aim of this procedure was to separate the contaminated particles from the saliva, such as: flaked epithelial cells, bacteria, blood cells and any kind of food remainders.<sup>34</sup>

The saliva buffer capacity (SBC) was determined by titrimetry, in accordance with a modified technique described by Aranha.<sup>35</sup> The volume of lactic acid 0.1N required to lower the salivary pH to its critical pH (5.5) was measured. A sample of 2.5mL of centrifuged saliva was put into a Beaker to which lactic acid 0.1N was slowly added, with the aid of a burette. The salivary solution was continually shaken and at each drop of lactic acid added, the pH was read by the pocket pHmeter.

For the total protein (g/dL – Kit for Total Proteins – Biureto – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brazil) and calcium (mg/dL – Kit for Calcium – Cresolftaleína complexona – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brazil) quantification, the colorimetric method was used. The enzymatic colorimetric method was used to quantify the urea (mg/dL – Kit for enzymatic Urea – Urease, Berthelot – KATAL<sup>®</sup>/MG, Brazil). The  $\alpha$ -amylase activity (U/L – Amylase Kit (Gal-G2 CNP) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brazil) was determined by the kinetic colorimetric method.

The absorbency readings were made by the Thermo Spectronic Unicam spectrophotometer<sup>®</sup>, model Genesys 10uV (NY/USA). The biochemical tests were performed three times for each saliva sample.

All the previously described procedures were conducted by a single operator.

### Statistical analysis

The normality and homogeneity of the variances of the studied variables were tested by the Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. ANOVA was used to verify whether there were any differences between the means of each variable among the groups. Multiple Comparisons Tukey HSD test was applied to detect differences among the groups. The Qui-square ( $\chi^2$ ), U of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were applied to verify whether there was dependency among the variables sex, complaint and groups; complaint and SFI, and SFI and groups, respectively. All the statistical tests were performed at a level of significance of 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Results**

The sample consisted of subjects with ages varying from 18 to 65 years, with a mean age of 32.24 years. The individuals were divided into groups: I (control,  $n=17$ ), where 2 individuals were men and 15 were women, with a mean age of 30.41 years (19 to 55 years old); II (experimental,  $n=16$ ), where 2 individuals were men and 14 were women, with a mean age of 33.69 years (18 to 65 years old); III (experimental,  $n=8$ ), where 1 was a man and 7 were women, with a mean age of 33.25 years (18 to 62 years old).

There were no statistically significant differences among the mean ages and the groups ( $p=0.8312$ ) and there was no dependency between sex and groups ( $p=0.9975$ ).

There was normal distribution of the following variables: SSFR, SBC, pH,  $\alpha$ -amylase, proteins (groups I and III), calcium and urea ( $p > 0.05$ ). There was not a normal distribution regarding age and proteins in group II ( $p < 0.05$ ).

There was homogeneity of variances for all sequential variables from groups I, II and III ( $p > 0.05$ ).

Table 2 shows the means and standard deviations of the studied variables according to groups.

There was a statistically significant difference ( $p=0.0181$ ) among the means of SSFR between the groups. Group II presented a statistically significant decrease (33.85%;  $p=0.0203$ ) in the SSFR when compared with group I. There was no statistically significant difference ( $p>0.05$ ) in SSFR means among groups I and III (Table 2).

The SBC, pH and the four studied biochemical salivary components ( $\alpha$ -amylase, proteins, calcium and urea) showed no statistically significant difference between the groups ( $p>0.05$  – Table 2).

Table 3 shows the SSFR and the SFI of all subjects from groups I, II and III and complaints of xerostomia from groups II and III.

In the control group, 12 subjects (70.59%) presented SSFR higher than 1mL/min (SFI=3). In group II, 11 individuals (68.75%) had a SSFR lower than 1mL/min (SFI 1 or 2). Of these, 5 (45.45%) presented SSFR lower than 0.7mL/min (SFI=1). Five (62.50%) out of 8 individuals of group III, presented SSFR lower than 1mL/min (SFI 1 or 2). Of these, 1 (20%) presented SSFR lower than 0,7mL/min (SFI=1) (Table 3). There was no statistically significant dependency between SFI and groups ( $p=0.1294$ ).

From group II, 16 subjects (37.50%) presented xerostomia. Out of 8 individuals in group III, 4 (50%) had dry mouth complaint (Table 3). There was a statistically significant dependency between dry mouth complaint and groups ( $p=0.0013$ ).

The SSFR mean value from individuals of group II, with dry mouth complaint, was 0.71mL/min (SFI=2). When compared with control group (SSFR=1.30mL/min; SFI=3), the SSFR of subjects with xerostomia in group II was reduced by 45.38%. The

mean SSFR of the subjects with xerostomia in group III, was 0.75mL/min (SFI=2). When compared with the control group (SSFR=1.30mL/min), the SSFR of the subjects who had complaints of dry mouth in group III was reduced by 42.31%. There was a statistically significant dependency between SFI and dry mouth complaints ( $p=0.0363$ ).

### **Discussion**

The function of the salivary glands is regulated by the autonomic nervous system, but various drugs can modulate the effect of the nervous stimulation.<sup>22</sup> Any drugs that inhibit neurotransmitter binding to acinar membrane receptors or that alter ion transport pathways may also adversely affect the quality and the quantity of salivary output. These medications include antidepressants, sedative and tranquilizers.<sup>20</sup>

The anticholinergics side effects last for a long treatment period in the different antidepressants classes. They side effects vary in intensity and they are not completely reached until the drug can achieve a stable plasmatic concentration.<sup>22,24,36</sup> In an endeavor to constitute a sample of subjects with stable psychotropic drug concentrations in the blood plasma, those in treatment for at least 1 month were selected. In this study, the mean time of antidepressant use was 10 months.

In the present study, psychotropic users (group II) presented a significant decrease in the SSFR when compared with the subjects in the control group (group I) (Table 2). Hunter and Wilson<sup>36</sup> compared the effects of the TCAs and SSRIs on stimulated parotid saliva. They verified that both caused a decrease in the SSFR, the effects of TCAs being more pronounced than those of the SSRIs. The latter presents a lighter anticholinergic action when compared with the TCAs, which block the muscarinic cholinergic receptors, being considered the antidepressants most commonly associated with hyposalivation and feeling of dry mouth.<sup>37</sup>

Among the patients under psychotropic drugs treatment, 30% to 60% complain of xerostomia as being the most important side effect.<sup>3</sup> Among those who are under SSRIs treatment, the feeling of dry mouth varies from 15% to 35%.<sup>36,38,39</sup> The TCAs can cause dry mouth feeling in about 70% to 85% of the patients.<sup>15,40</sup> In the present study, 37.50% of psychotropic drugs users (group II) and 50% of the individuals who used SSRIs exclusively (group III) presented this symptom – a higher rate for the SSRIs users, when compared with the previously mentioned studies, but a lower rate when compared with TCAs users. It is important to emphasize that the different clinical data collection methods, such as analogical visual scale, questionnaires - either answered individually or applied by the researcher, and spontaneous reports, may influence the dry mouth report.<sup>18,41</sup>

Due to the expected lack of anticholinergic activity of the SSRIs, it was not believed that a low salivary flow rate and xerostomia would occur.<sup>36</sup> However, one wonders whether the presence of this symptomatology may occur as an indirect action of these drugs on the CNS, through mechanisms that are difficult to identify<sup>6</sup>, and probably, by means of the serotonin action on the 5HT receptors present in the peripheral microcirculation.<sup>42</sup> According to Schubert and Izutsu<sup>43</sup>, the drugs may affect the salivary flow and its composition by altering the blood flow of the salivary glands.

In this study, both the subjects that used psychotropic drugs (group II) and those who used exclusively the SSRIs (group III), and presented xerostomia, showed more than 40% decrease in SSFR when compared with the control group (group I). This finding suggests that xerostomia is caused mainly by the decrease in saliva secretion. Another study<sup>36</sup> also found a significant decrease in SSFR (32%) in patients using SSRIs, who complained of dry mouth. However, this effect was less pronounced when

compared with the effects of TCAs, which cause a decrease of 60% in the SSFR of patients with xerostomia.<sup>36</sup> Moreover, according to Anttila et al.<sup>21</sup> the decrease in the secretion of the salivary mucins may be much more important than the quantity of secreted saliva in inducing xerostomia.

The subjective feeling of dry mouth may occur even in the presence of a normal salivary flow, in other words, it is not necessarily associated with the decrease in the amount of saliva.<sup>18,44</sup> The present study showed that some individuals with a low SSFR or hyposalivation did not complain of dry mouth. Conversely, only one subject with a normal salivary flow (SSFR=1.04mL/min) presented this symptom (Table 3), which agrees with the findings of Bergdahl and Bergdahl.<sup>1</sup> According to these authors, the absence of xerostomia in some individuals with hyposalivation can be explained by a denial of the symptoms, not only the subjective oral dryness, but also affective symptoms such as stress and anxiety. Factors such as the type of saliva (resting or stimulated), procedures and timing of collection, composition and source (minor or major salivary gland secretions), physiological variations and individual susceptibilities may contribute to a patient's report of dry mouth and its relationship with hyposalivation.<sup>36,44,45</sup> Furthermore, the so-called stimulated and unstimulated normal flow rate values present an enormous biological variability. Therefore, the individual salivary flow rate should be monitored regularly and not determined as "normal" or "abnormal" after one single measurement.<sup>25</sup>

There are evidences that the prevalence of xerostomia is linked to the number of drugs taken daily.<sup>46</sup> In this study, 3 (18.75%) subjects from group II were under treatment with antidepressive agents associated with BZDs (Table 1). Both in this study and in the study of Grégio et al.<sup>47</sup>, who tested the association of Diazepam<sup>®</sup> and



Tryptanol<sup>®</sup>, the isolated effects of the drugs were not observed, which means that an association of the effects of the drugs could have occurred, since both the antidepressants and the BZDs can induce a decrease in the salivary flow rate and/or xerostomia.<sup>7,13</sup> Moreover, the results of this investigation showed that the subjects who used associations of these psychotropics presented the lowest SSFR values, which characterizes hyposalivation (Table 1 and 3). This association may also be responsible for the lower mean SSFR of the subjects using psychotropics (group II - 0.86mL/min), when compared with the subjects that exclusively use SSRIs (group III - 0.92mL/min) (Table 2). However, it was verified that the use of up to four different xerostomatic drugs at the same time did not result in a significant additional decrease in SSFR.<sup>33</sup>

The total salivary proteins, urea and calcium concentrations, as well as the  $\alpha$ -amylase activity, pH and SBC, were not significantly affected by the use of psychotropic drugs. As there were no salivary biochemical alterations, mainly in the individuals who exclusively used SSRIs, this may suggest a selectivity of the action of these drugs, when compared with TCAs (non-selective drugs). TCAs are associated with significant increase in the concentrations of total proteins, glycoproteins and  $\alpha$ -amylase activity<sup>9,22-24</sup>, as well calcium and potassium.<sup>22,23</sup>

The total protein concentration and  $\alpha$ -amylase activity in the saliva stimulated by pilocarpine, after chronic treatment with fluoxetine, were not affected.<sup>3</sup> It is possible that pilocarpine action could have increased the volume of water in the saliva, since it is a sialogogue, and subtle effects of the drugs on the salivary content may not be so evident.<sup>3</sup> It was observed that zimelidine (SSRI), after a long time of use, caused either an increase in  $\alpha$ -amylase activity and in total proteins contents, suggesting a sympathomimetic effect of the drug, raising a doubt about the selectivity of this drug.<sup>24</sup>

Meanwhile, 14 to 18 hours after the last intake of this drug, some organic components showed decreased concentrations.<sup>22</sup>

Increased levels of calcium were found in the saliva stimulated by pilocarpine<sup>3</sup>, after a long term treatment with fluoxetine, which contradicts the findings of this study. However, this sialogogue induces an increase in calcium levels.<sup>16</sup>

Zimelidine (200mg) increased the buffering capacity in the saliva when stimulated by citric acid<sup>9</sup>, however, the findings of the present study did not show any differences in the SBC.

The effects of antidepressants on the glandular secretion are thus rather complex, because the drugs have effects on several levels, such as in the brain, in the proximal cholinergic synapses, and in the nerve-effector cleft.<sup>23</sup> Moreover, the period of treatment, differences in absorption and excretion rates, action, plasmatic concentration, each drug dose and the possibility of active biological metabolite formation, complicate pharmacodynamic understanding of the different drugs used, making it difficult to determine the exact effects on the salivary glands.<sup>9,23,36</sup>

There is a large variation of the effects of the antidepressant drugs on the salivary flow and its composition in clinical and pre-clinical studies.<sup>3</sup> Some of the factors that could explain these variations are: pharmacokinetic and pharmacodynamic implications; volunteer vs. patient vs. animal studies; single dose vs. continuous administration; plasma half-life vs. duration of study; bio-availability of commercial preparations vs. manipulated drugs.<sup>28</sup>

A study with psychiatric patients who continuously use antidepressants is more suitable than one with healthy volunteers, who received only a single dose of the drugs. This happens because it is not possible to completely transpose the results to the clinical

practice, since the antidepressants are usually administered chronically. One can speculate that the patient's recovery may interfere in the salivary alterations observed at the beginning of the treatment period and that the psychological process itself may affect the salivary flow and/or cause a subjective feeling of dry mouth.<sup>1,15,28</sup>

Stimulated saliva collection provides information about the secretory capacities of the glands. The composition of human parotid saliva can be influenced by the nature of the gustatory stimulus. An acid stimulus may interfere with the buffering capacity and may cause precipitation of certain salivary proteins<sup>30,48</sup> and calcium. In this study, mechanical stimulation was used and its main advantage is that it is inert and thus does not add anything to the saliva.<sup>30</sup>

The findings of this study indicate that the studied psychotropic drugs do not have such a deleterious effect on salivation when compared with the data in literature related to the effects of TCAs on saliva, and their use is preferable whenever possible, considering oral health, patient comfort, and treatment continuity. However, even with the use of these latest generation drugs, a large number of subjects complain of dry mouth, related to a decrease in the stimulated salivary flow, therefore, oral care is indispensable. In the presence of xerostomia, various clinical problems develop. These include mucosal dryness; difficulty in swallowing and speech; high susceptibility to oral infections, mainly candidosis and dental caries; gingivitis and mucositis.<sup>20,25</sup>

There are not enough studies about the effects of the SSRIs on the salivary flow and composition in a short and long term treatment. Moreover, the methodology used in these studies varies widely. Thus, it becomes difficult to make comparisons among these studies, and the field remains open for further investigations into the oral side effects of the latest generation of antidepressants.

**Acknowledgement**

The authors thank the psychiatrists Gustavo Malheiros Bastos, Maristela da Costa Sousa and Silvano de Jesus Jorge, the physician Edelsio Rivelino Alves Júlio, the dentists Flávio Alves Ribeiro and Maria de Fátima Scarpim, the Professor Alaércio Aparecido de Oliveira, and Cleide Mariano de Brito Zeglan, for their invaluable cooperation with this study.

## References

1. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000; 79:1652-1658.
2. Stack KM, Papas AS. Xerostomia: etiology and clinical management. *Nutr Clin Care* 2001; 4:15-21.
3. Kopittke L, Gomez R, Barros HM. Opposite effects of antidepressants on unstimulated and stimulated salivary flow. *Arch Oral Biol* 2005; 50:17-21.
4. Le Pera AF, Mahevich RA, Silverstein H. Xerostomia and its effects on the dentition. *J N J Dent Assoc* 2005; 76:19-21.
5. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Glândulas salivares. In: Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Anatomia, embriologia e histologia bucal. 3<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.255-268.
6. Wynn RL, Meiller TF. Drugs and dry mouth. *Gen Dent* 2001; 49:10-14.
7. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9:165-176.
8. Smith PM. Mechanisms of salivary secretion. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. Saliva and oral health. 3<sup>a</sup> ed. London: BDJ Books; 2004. p.14-31.
9. Von Knorring L, Mörnstad H. Qualitative changes in saliva composition after short-term administration of imipramine and zimelidine in healthy volunteers. *Scand J Dent Res* 1981; 89:313-320.
10. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontol* 1997; 14:33-47.
11. Okubo M, Kawaguchi M. Inhibitory regulation of amylase release in rat parotid acinar cells by benzodiazepine receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 359:243-249.

12. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol* 2001; 46:413-423.
13. Kujirai M, Sawaki K, Kawaguchi M. Inhibitory effect of diazepam on muscarinic receptor-stimulated inositol 1,4,5-trisphosphate production in rat parotid acinar cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137:945-952.
14. Silva RM, Perez FEG, Adde CA, Rocha RG. O uso de medicamentos antidepressivos e as implicações no atendimento odontológico. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2004; 58:99-103.
15. Zwicker AP, Del Porto JA, Carlini EA. Efeitos anticolinérgicos da mianserina, maprotilina, amitriptilina e imipramina em voluntários sadios. *J Bras Psiq* 1984; 33:339-347.
16. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia clínica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Livraria Editora Santos; 2001. p.17-43.
17. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985; 110:519-525.
18. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73:20-25.
19. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:61-69.
20. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004; 5:223-233.

21. Anttila SS, Knuuttila ML, Sakki TK. Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med* 1998; 60:215-218.
22. Mörnstad H, Von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Long-term effects of two principally different antidepressant drugs on saliva secretion and composition. *Scand J Dent Res* 1986; 94:461-470.
23. Mörnstad H, Von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Acute effects of some different antidepressant drugs on saliva composition. *Neuropsychobiology* 1986; 15:73-79.
24. Von Knorring L, Mörnstad, H. Saliva secretion rate and saliva composition as a model to determine the effect of antidepressant drugs on cholinergic and noradrenergic transmission. *Neuropsychobiology* 1986; 15:146-154.
25. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. v. 2. Illinois: Quintessence books; 2000. p.91-123.
26. Kawaguchi M, Yamagishi H. Receptive systems for drugs in salivary gland cells. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1995; 105:295-303 (*abstract*).
27. Costa AJL, Nadanovsky P. Desenhos de estudos epidemiológicos. In: Costa AJL, Luiz RR, Nadanovsky P. Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. 473 p.
28. Rafaelsen OJ, Clemmesen L, Lund H, Mikkelsen PL, Bolwig TG. Comparison of peripheral anticholinergic effects of antidepressants: dry mouth. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981; 290:364-369.
29. Ballone GJ. PsiqWeb: psiquiatria geral GJ Ballone [homepage na internet]. [Atualizado em 15 de maio de 2005; Acesso em 12 de junho de 2006]. Disponível em: [www.psiqweb.med.br](http://www.psiqweb.med.br).

30. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66:648-653.
31. Lima AAS. Avaliação sialométrica e sialoquímica de indivíduos submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. Curso de Pós-Graduação em Odontologia, 1999.
32. Banderas-Tarabay JA, Gonzales-Begne M, Sanchez-Garduno M, Millan-Cortez E, Lopez-Rodriguez A, Vilchis-Velazquez A. The flow and concentration of proteins in human whole saliva. *Salud Publica Mex* 1997; 39:433-441.
33. Mandel ID, Wotman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci Rev* 1976; 8:25-47.
34. Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:42-46.
35. Aranha FL. Bioquímica odontológica. São Paulo: Sarvier; 1996. 102 p.
36. Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 1995; 40:983-989.
37. Keene JJ Jr, Galasko GT, Land MF. Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:71-79.
38. Friedlander AH, Marder SR, Sung EC, Child JS. Panic disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2004; 135:771-778.



39. Boyd LD, Dwyer JT, Papas A. Nutritional implications of xerostomia and rampant caries caused by serotonin reuptake inhibitors: a case study. *Nutr Rev* 1997; 55:362-368.
40. Wynn RL. The top 50 prescription medications dispensed in pharmacies in 2001. *Gen Dent* 2002; 50:400-406.
41. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159:1245-1252.
42. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.136-146.
43. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987;66:680-688.
44. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant R J, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:281-291.
45. Glassman AH, Carino JS, Roose SP. Adverse effects of tricyclic antidepressants: focus on the elderly. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1984; 39:391-398.
46. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25:211-216.
47. Grégio AMT, Durscki JRC, Lima AAS, Machado MAN, Ignácio, AS, Azevedo LR. Association of amitriptyline and diazepam on the histomorphometry of rat parotid glands. *Pharmacologyonline* 2006; 2:96-108.

48. Dawes C. Stimulus effects on protein and electrolyte concentrations in parotid saliva. *J Physiol* 1984; 346:579-588.

Table 1: Psychotropic drugs used by subjects in groups II and III.

<b>Group II</b>	<b>Psychotropic drugs</b>	<b>Dose of Antidepressants SSRIs</b>
1*	Fluoxetine	20mg
2*	Fluoxetine	20mg
3	Sertraline	75mg
4	Fluoxetine + clonazepam (BZD)	10mg
5*	Sertraline	50mg
6	Fluoxetine + clonazepam (BZD)	20mg
7*	Paroxetine	20mg
8	Sertraline	75mg
9	Paroxetine	40mg
10*	Paroxetine	20mg
11	Citalopram + lorazepam (BZD)	10mg
12*	Fluoxetine	20mg
13	Fluoxetine	30mg
14*	Fluoxetine	20mg
15*	Fluoxetine	20mg
16	Sertraline	75mg

\*Subjects of group III.

SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors.

BZD - benzodiazepine.

**Table 2: Mean values and standard deviations of the variables studied in groups I, II and III.**

	Group I		Group II		Group III		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
<b>SSFR</b>	<b>**1.30</b>	<b>0.55</b>	<b>**0.86</b>	<b>0.35</b>	<b>0.92</b>	<b>0.31</b>	<b>*0.0181</b>
<b>SBC</b>	<b>3.54</b>	<b>1.13</b>	<b>3.12</b>	<b>1.04</b>	<b>2.98</b>	<b>0.83</b>	<b>0.3588</b>
<b>pH</b>	<b>7.39</b>	<b>0.17</b>	<b>7.30</b>	<b>0.29</b>	<b>7.31</b>	<b>0.19</b>	<b>0.5309</b>
<b><math>\alpha</math>-amylase</b>	<b>362.58</b>	<b>105.66</b>	<b>357.01</b>	<b>96.99</b>	<b>354.42</b>	<b>101.76</b>	<b>0.9786</b>
<b>Proteins</b>	<b>0.18</b>	<b>0.07</b>	<b>0.19</b>	<b>0.11</b>	<b>0.14</b>	<b>0.07</b>	<b>0.5380</b>
<b>Calcium</b>	<b>2.76</b>	<b>1.36</b>	<b>2.88</b>	<b>0.89</b>	<b>3.03</b>	<b>1.18</b>	<b>0.8581</b>
<b>Urea</b>	<b>20.85</b>	<b>9.07</b>	<b>22.03</b>	<b>7.17</b>	<b>20.99</b>	<b>6.25</b>	<b>0.9032</b>

SSFR - stimulated salivary flow rate.

SBC - saliva buffer capacity.

\*Statistically significant difference among the groups I, II and III.

\*\*Statistically significant difference (p=0.0203) among the groups I and II.

**Table 3: Stimulated salivary flow rate (SSFR) and salivary flow index (SFI) of all subjects in groups I, II and III, and dry mouth complaints of all subjects in groups II and III.**

Groups	I		II		Xerostomia
	Subjects	SSFR	SFI	SSFR	
1	1.77	3	0.77*	2	no
2	1.95	3	0.72*	2	yes
3	0.59	1	1.09	3	no
4	0.40	1	0.54	1	yes
5	0.81	2	1.49*	3	no
6	1.25	3	0.48	1	no
7	1.75	3	1.08*	3	no
8	2.24	3	1.65	3	no
9	1.17	3	0.73	2	yes
10	1.09	3	0.79*	2	yes
11	1.30	3	0.58	1	no
12	1.76	3	0.96*	2	no
13	0.69	1	0.99	2	no
14	1.13	3	0.46*	1	yes
15	0.89	2	1.04*	3	yes
16	2.15	3	0.44	1	no
17	1.15	3			

\*Subjects of group III.

**ANEXO A – Lista de abreviaturas.**

ADTs – antidepressivos tricíclicos.

BZD – benzodiazepínico.

BZDs – benzodiazepínicos.

CTS – capacidade de tamponamento salivar.

FSE – fluxo salivar estimulado.

IFS – índice de fluxo salivar.

ISRS – inibidor seletivo da recaptção de serotonina.

ISRSs – inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

pH – pH salivar.

SNC – sistema nervoso central.

BZD – benzodiazepine.

BZDs – benzodiazepines.

CNS – central nervous system.

pH – salivary pH.

SBC – saliva buffer capacity.

SFI – salivary flow index.

SSFR – stimulated salivary flow rate.

SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor.

SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors.

TCAAs – tricyclics antidepressants.

**ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR.**

Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 10 de novembro de 2005.


Of. 510/05/CEP-PUCPR

Ref. "**Alterações bucais e salivares em pacientes sob tratamentos com drogas psicotrópicas**"

Prezado (a) Pesquisador

Venho por meio deste, informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, no dia 09 de novembro do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado "**Alterações bucais e salivares em pacientes sob tratamentos com drogas psicotrópicas**" pertencente ao Grupo III, sob o registro no CEP n° 618 e será encaminhado a CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,

  
Profª M. Sc Ana-Cristina Miguez Ribeiro  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - PUCPR

Ilma Sr.  
Luciana Reis de Azevedo

## **ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do projeto de pesquisa:** Alterações salivares e bucais em pacientes sob tratamento com drogas psicotrópicas.

**Pesquisadora orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Reis de Azevedo.

**Co-orientadores:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Maria Trindade Grégio e Prof. João Armando Brancher.

**Pesquisadora mestranda:** Patrícia Del Vigna de Almeida.

**Endereço do estabelecimento de ensino:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia  
Rua Imaculada Conceição 1155, CEP 80215-901, Curitiba – PR.

### **INTRODUÇÃO**

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. As informações existentes neste documento são para que você entenda perfeitamente os objetivos da pesquisa, e saiba que a sua participação é espontânea. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida você deve fazer perguntas para que possa entender perfeitamente do que se trata. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final este documento.

### **FINALIDADE DO ESTUDO**

Várias medicações são capazes de causar alterações na produção da saliva humana, tais como antidepressivos e tranqüilizantes. Estes podem provocar sensação de boca seca no paciente, devido a alterações na quantidade e na composição salivar. Os medicamentos mais atuais parecem provocar menos efeitos colaterais que os de gerações anteriores, mas pouco se sabe sobre sua ação nas glândulas salivares.

Desta forma este estudo tem como objetivos: 1) descrever alterações na quantidade e na composição da saliva; 2) determinar as alterações bucais em pacientes sob tratamento com medicações antidepressivas e/ou tranqüilizantes.

### **RISCOS E BENEFÍCIOS AO PACIENTE**

Os exames não oferecem nenhum tipo de risco para os indivíduos, uma vez que os instrumentos clínicos estão dentro dos padrões de biossegurança. Por meio da avaliação clínica, será possível diagnosticar eventuais alterações bucais.

Os integrantes da amostra, após a realização do exame clínico, receberão orientações quanto ao seu estado de saúde, bem como da necessidade ou não de algum tipo de tratamento. Aqueles indivíduos que necessitarem de tratamento serão convocados para os devidos esclarecimentos e encaminhados aos profissionais da área específica.

### **DESCRIÇÃO DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS**

O exame clínico será conduzido de acordo com a ficha clínica proposta para a coleta de dados a respeito da identificação do paciente, história médica e história bucodental.

Após anamnese proceder-se-á ao exame físico extrabucal, com palpação de linfonodos, exame da articulação da mandíbula e de glândulas salivares. O exame intrabucal seguirá o protocolo proposto pela Organização Mundial de Saúde.

Para a obtenção das amostras de saliva total, cada paciente será orientado a sentar em cadeira comum e a mastigar um pedaço de mangueira de látex para garrote esterilizado de tamanho padronizado (1 cm) continuamente



durante 11 minutos. Os pacientes deverão cuspir ou deglutir toda saliva produzida durante o primeiro minuto de estimulação. Durante os 10 minutos subseqüentes, o paciente mastigará o pedaço de látex e expelirá a saliva no interior de um pote coletor universal esterilizado previamente etiquetado e pesado

### **CONFIDENCIALIDADE**

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos tão confidenciais quanto possível, de acordo com as leis municipais, estaduais e federais. O pesquisador e o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CEP-PUCPR) poderão inspecionar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. O CEP é um comitê que revisa os estudos para ajudar a assegurar que os direitos e bem estar dos pacientes e voluntários sejam protegidos e que o estudo seja conduzido eticamente.

Qualquer publicação dos dados não o identificará. Assinando este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a utilizar os dados obtidos nesse estudo e em futuros trabalhos de iniciação científica, contudo, sem citar seu nome.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E DIREITO DE RECUSA / AFASTAMENTO**

Sua participação neste estudo é voluntária e não implica em vinculação a qualquer tipo de tratamento na PUCPR. Você poderá se recusar a participar ou poderá descontinuar sua participação a qualquer momento durante o estudo, sem penalidades ou perda de benefícios.

### **CUSTO**

Você não terá gastos nenhum com a pesquisa, pois eles serão de responsabilidade dos pesquisadores.

### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do paciente) li e compreendi todas as informações sobre a participação neste estudo. Foi-me dada a oportunidade de discutir e fazer perguntas satisfatoriamente. Concordo voluntariamente com a participação neste estudo.

Minha concordância em participar neste estudo de pesquisa não retira nenhum dos meus direitos legais no caso de negligência ou outra responsabilidade legal de qualquer pessoa que esteja envolvida neste estudo.

Autorizo a liberação dos registros e resultados obtidos nesta pesquisa ao patrocinador (incluindo seus contratados e agentes), ao Ministério da Saúde e a quaisquer outras agências governamentais, e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CEP), bem como o uso dos mesmos para fins de publicação em periódico ou livro de divulgação científica.

\_\_\_\_\_ Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_ .

(assinatura do paciente)

\_\_\_\_\_ Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_ .

(assinatura do pesquisador que aplica este consentimento)

\_\_\_\_\_  
(nome em letra de forma de quem aplica este consentimento)

**ANEXO D – Ficha clínica.**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
 Programa de Pós-graduação em Odontologia  
 Clínica Odontológica - Disciplina de Estomatologia

**Identificação do Paciente:**

Data do exame: \_\_\_\_\_ Hora do exame: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Local de trabalho: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

**História médica:**

Possui alguma doença sistêmica (cardiovascular, hematológica, neurológica, endócrina, infecto-contagiosa, gastrointestinal ou genitourinária)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Esta fazendo algum tratamento médico? Qual(s)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Esta fazendo uso de algum medicamento? (anticoncepcional, droga psicotrópica...) Qual(s)?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Início do tratamento e posologia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Está grávida? Está na menopausa?

\_\_\_\_\_

Hábitos e vícios (respira pela boca ou pelo nariz? É fumante? Faz uso de drogas ilícitas ou álcool cronicamente?)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**História bucodental:**

Está sob tratamento odontológico? Qual(s)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Quando foi ao dentista pela última vez? \_\_\_\_\_

Apresenta alguma queixa bucal que surgiu após o início do tratamento medicamentoso? (boca seca, alteração no paladar, ardência, ulceração, bruxismo.....).

---

---

---

---

---

**Exame Físico:**

-Extrabucal:

Linfonodos: \_\_\_\_\_

ATM: \_\_\_\_\_

Glândulas salivares: \_\_\_\_\_

-Intrabucal:

Lábios: \_\_\_\_\_

Mucosa labial: \_\_\_\_\_

Mucosa jugal: \_\_\_\_\_

Palato duro: \_\_\_\_\_

Palato mole: \_\_\_\_\_

Bucofaringe: \_\_\_\_\_

Assoalho da boca: \_\_\_\_\_

Língua: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Índice CPO-D: \_\_\_\_\_ Número total de dentes na boca: \_\_\_\_\_

C: \_\_\_\_\_

P: \_\_\_\_\_

O: \_\_\_\_\_

Alterações gengivais (presença de placa, cálculo ou matéria alba; sangramento espontâneo; alteração de cor, volume e textura):

---

---

---

Hipótese de Diagnóstico:

Mestranda: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou responsável: \_\_\_\_\_ pH salivar: \_\_\_\_\_

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO E - Materiais e métodos detalhados.

### Coleta de saliva

As amostras de saliva total foram obtidas por meio de estímulo mecânico, empregando um pedaço de látex para garrote esterilizado, de tamanho padronizado (1,5cm), com um fio dental amarrado para impedir a deglutição ou aspiração do mesmo (Figura 1). Os indivíduos foram orientados a mastigar continuamente o pedaço de látex durante 11 minutos. Toda a saliva produzida durante o primeiro minuto de estimulação foi desprezada (DAWES, 1987, p.648). Durante os 10 minutos subseqüentes (MÖRNSTAD *et al*, 1986, p.74), os indivíduos expeliram a saliva no interior de um pote coletor universal esterilizado previamente etiquetado e pesado (Figura 1). Os potes contendo as amostras foram acondicionados em um recipiente de isopor contendo gelo e encaminhados ao laboratório de Bioquímica - CCBS da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, onde as amostras foram processadas no mesmo dia da coleta.



Fig. 1: Pote coletor universal e pedaço de látex utilizados na coleta de saliva total estimulada.

Os requisitos para coleta padronizada de saliva total foram (Lima, 1999, p.100-101):

- Não comer, beber (exceto água), realizar exercícios físicos e/ou sofrer grande estresse físico ou mental até 1 hora antes da coleta.
- Para eliminar as interferências do ciclo circadiano, as amostras de saliva foram coletadas no mesmo período do dia, entre 9:00 e 11:30 horas.
- O indivíduo foi orientado a sentar em posição relaxada em cadeira comum.
- Antes de iniciar a coleta, a metodologia e o material empregados foram apresentados ao indivíduo de forma detalhada.
- Usuários de próteses foram instruídos a utilizá-las durante o ato da coleta.
- O coletor universal de plástico foi manuseado o mínimo possível durante o procedimento.
- O pesquisador procedeu ao controle do tempo da coleta afastado, para evitar que sua presença intimidasse o indivíduo.
- As amostras contendo sangue visível foram descartadas para não haver interferência na análise química da saliva.

### Procedimento laboratorial

#### *Sialometria*

A velocidade do fluxo salivar estimulado (VFSE) foi obtida por meio do método gravimétrico. Para medir a massa dos potes coletores antes e após a coleta foi utilizada uma balança analítica - Marte<sup>®</sup>, modelo AL 500 (SP – Brasil) (Figura 2).

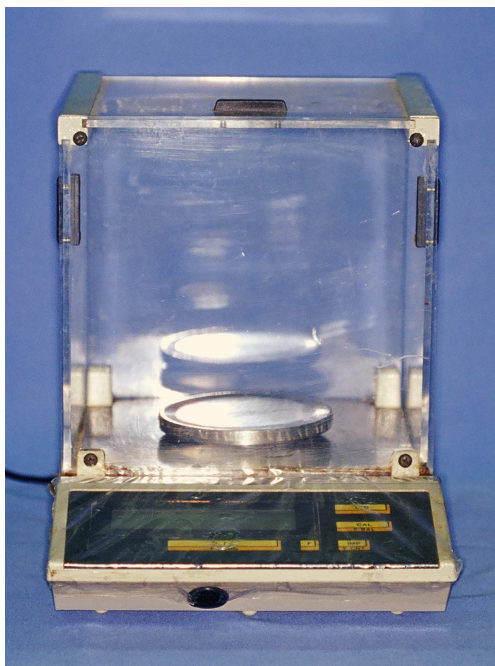


Fig. 2: Balança analítica utilizada para determinar a massa dos potes coletores.

### *Análise sialoquímica*

Foram avaliadas as concentrações de proteínas totais, uréia e cálcio salivares, além da atividade da  $\alpha$ -amilase, capacidade de tamponamento e pH da saliva.

#### **pH salivar (pH)**

O pH foi determinado com o uso do pHmetro de bolso da QUIMIS<sup>®</sup> Q400BD (com eletrodo direto) (Diadema/SP) (Figura 3) imediatamente após a coleta da saliva, pois segundo Mandel, Wotman (1976, p.31) e Lima (1999, p.168) valores mais elevados para o pH salivar podem ser encontrados à medida em que a saliva entra em contato com a atmosfera, pela perda de CO<sub>2</sub>.



Fig. 3: pHmetro utilizado para determinação do pH salivar.

A espectrofotometria foi utilizada para determinar a concentração dos solutos. Neste estudo, foi utilizado para a leitura das absorvâncias o espectrofotômetro ThermoSpectronic Unicam<sup>®</sup>, modelo Genesys 10 uV (NY/USA) (Figura 4). Os testes bioquímicos foram realizados em triplicata para cada amostra de saliva.



Fig. 4: Espectrofotômetro utilizado para leitura das absorvâncias.

## Proteínas totais

Para a quantificação de proteínas totais na saliva foi utilizado o método colorimétrico com o uso do Kit para Proteínas Totais (Biureto) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil (Figura 5), de acordo com a fórmula descrita a seguir:

Proteínas Totais (g/dL) = (absorbância da amostra ÷ absorbância do padrão) x 4.



Fig. 5: Kit usado para quantificação das proteínas totais salivares.

Princípio de ação: as proteínas formam, por meio de suas ligações peptídicas, complexos corados com os íons cúpricos em meio alcalino contidos no reagente de biureto. Os complexos resultantes apresentam máximo de absorção em 545 nm e a intensidade de cor formada é proporcional à concentração de proteínas no meio.



## Uréia

Para a quantificação de uréia na saliva foi utilizado o método enzimático colorimétrico com o uso do Kit para Uréia enzimática (Urease, Berthelot) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil (Figura 6), de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Uréia (mg/dL)} = (\text{absorbância do teste} \div \text{absorbância do padrão}) \times 70.$$



Fig. 6: Kit usado para quantificação da uréia salivar.

Princípio de ação: a uréia da amostra é hidrolisada pela enzima urease com produção de gás carbônico e íons amônio. Estes na presença de salicilato, hipoclorito e nitroprussiato (reação de Berthelot modificada) produzem o corante azul de indofenol, o qual possui um máximo de absorção em torno de 600 nm. A cor formada é proporcional à concentração de uréia presente.

## Cálcio

Para a quantificação de cálcio salivar foi utilizado o método colorimétrico com o uso do Kit para Cálcio (Cresolftaleína complexona) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil (Figura 7), de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Cálcio (mg/dL)} = (\text{absorbância da amostra} \div \text{absorbância do padrão}) \times 10.$$



Fig. 7: Kit usado para a quantificação de cálcio salivar.

Princípio de ação: o cálcio reage com a cresolftaleína complexona (púrpura de ftaleína) em meio alcalino formando um complexo intensamente corado com máximo de absorção em 570 nm. A cor formada é proporcional à concentração de cálcio presente.

## $\alpha$ -Amilase (amilase)

Para a quantificação da atividade da  $\alpha$ -amilase salivar foi utilizado o método cinético colorimétrico com o uso do Kit para  $\alpha$ -Amilase (Gal-G2 CNP) KATAL<sup>®</sup>/MG, Brasil (Figura 8), de acordo com a fórmula descrita a seguir:

$\alpha$ -Amilase (U/L) = (A2- A1) X 3806  $\rightarrow$  A1 representa a absorvância obtida em 30 segundos e A2 representa a absorvância lida após 90 segundos.



Fig. 8: Kit usado para determinação da atividade da  $\alpha$ -amilase salivar.

Princípio de ação: a  $\alpha$ -amilase catalisa a hidrólise do substrato 2-cloro-4-nitrofenil- $\alpha$ -galactosilmaltósido (Gal-G2- $\alpha$ -CNP) liberando 2-cloro-4-nitrofenol. A quantidade deste composto liberado é medida em 405 nm, sendo proporcional à atividade da enzima.

### Referências bibliográficas

1. DAWES, C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. **J Dent Res**, Washington, v. 66, p. 648-653, feb. 1987.
2. LIMA, A.A.S. **Avaliação sialométrica e sialoquímica de indivíduos submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço**. Porto Alegre, 1999. 205 p. Tese (Doutorado em Odontologia). PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. Curso de Pós-Graduação em Odontologia.
3. MANDEL, I.D.; WOTMAN, S. The salivary secretions in health and disease. **Oral Sci Rev**, Copenhagen, n.8, p. 25-47, 1976.

4. MÖRNSTAD, H.; VON KNORRING, L.; FORSGREN, L. *et al.* Acute effects of some different antidepressant drugs on saliva composition. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 15, n. 2, p. 73-79, 1986.

## ANEXO F – Planilha referente a dados obtidos na pesquisa.

Grupo	Indivíduos	Idade	Sexo	Queixa	Tipdroga	Clasdrog	Dose	VFSE	IFS	CTS	pH	$\alpha$ -amilase	Proteínas	Cálcio	Uréia
1	1	38	1	0	0	0	0	1,77	3	1,90	7,67	494,78	0,08	2,90	9,85
1	2	29	1	0	0	0	0	1,95	3	3,00	7,58	228,36	0,16	2,91	15,07
1	3	44	1	0	0	0	0	0,59	1	1,90	7,44	180,79	0,06	1,91	26,16
1	4	20	1	0	0	0	0	0,40	1	2,40	6,97	395,82	0,20	5,80	46,34
1	5	19	1	0	0	0	0	0,81	2	2,90	7,64	279,74	0,17	2,56	20,51
1	6	19	1	0	0	0	0	1,25	3	4,50	7,40	314,00	0,15	3,52	17,39
1	7	50	1	0	0	0	0	1,75	3	5,30	7,46	414,85	0,33	4,03	20,11
1	8	19	2	0	0	0	0	2,24	3	5,00	7,42	409,15	0,10	3,77	19,96
1	9	20	1	0	0	0	0	1,17	3	2,10	7,24	449,11	0,16	3,15	11,81
1	10	55	1	0	0	0	0	1,09	3	3,50	7,18	401,53	0,29	1,61	21,72
1	11	22	1	0	0	0	0	1,30	3	4,30	7,46	451,01	0,17	3,35	14,59
1	12	26	2	0	0	0	0	1,76	3	4,10	7,33	477,65	0,18	3,52	26,18
1	13	21	1	0	0	0	0	0,69	1	3,70	7,52	232,17	0,29	1,08	34,38
1	14	37	1	0	0	0	0	1,13	3	3,20	7,27	405,34	0,18	1,36	16,11
1	15	23	1	0	0	0	0	0,89	2	4,00	7,30	234,07	0,27	0,99	24,51
1	16	22	1	0	0	0	0	2,15	3	5,40	7,40	281,64	0,18	0,55	10,94
1	17	53	1	0	0	0	0	1,15	3	3,00	7,32	513,81	0,12	3,89	18,85
2	1	21	1	0	1	1	1	0,77	2	3,00	7,45	268,32	0,07	2,16	20,42
2	2	39	1	1	1	1	1	0,72	2	2,60	7,29	475,75	0,06	3,57	19,80
2	3	22	1	0	2	1	2	1,09	3	2,50	7,36	352,06	0,19	2,98	15,61
2	4	46	1	1	4	2	4	0,54	1	5,90	8,02	422,47	0,10	3,59	14,10
2	5	62	1	0	2	1	1	1,49	3	4,10	7,42	443,40	0,30	4,09	23,10
2	6	65	1	0	4	2	3	0,48	1	2,70	6,76	173,17	0,40	2,35	30,50
2	7	20	2	0	3	1	1	1,08	3	2,00	6,93	222,65	0,14	3,45	24,43
2	8	20	1	0	2	1	2	1,65	3	4,10	7,57	473,85	0,18	2,16	16,56
2	9	21	1	1	3	1	2	0,73	2	3,20	7,26	454,82	0,12	2,02	25,70
2	10	62	1	1	3	1	1	0,79	2	3,70	7,49	395,82	0,15	4,89	13,67
2	11	55	1	0	5	2	4	0,58	1	2,40	7,16	293,06	0,24	2,86	20,99
2	12	18	1	0	1	1	1	0,96	2	1,90	7,15	260,71	0,12	2,49	14,58
2	13	18	1	0	1	1	2	0,99	2	1,90	6,95	314,00	0,14	2,84	22,68
2	14	22	1	1	1	1	1	0,46	1	2,70	7,35	464,33	0,17	1,24	33,41
2	15	22	1	1	1	1	1	1,04	3	3,80	7,40	304,48	0,14	2,37	18,53
2	16	26	2	0	2	1	2	0,44	1	3,40	7,30	393,29	0,47	2,97	38,43
3	1	21	1	0	1	1	1	0,77	2	3,00	7,45	268,32	0,07	2,16	20,42
3	2	39	1	1	1	1	1	0,72	2	2,60	7,29	475,75	0,06	3,57	19,80
3	5	62	1	0	2	1	1	1,49	3	4,10	7,42	443,40	0,30	4,09	23,10
3	7	20	2	0	3	1	1	1,08	3	2,00	6,93	222,65	0,14	3,45	24,43
3	10	62	1	1	3	1	1	0,79	2	3,70	7,49	395,82	0,15	4,89	13,67
3	12	18	1	0	1	1	1	0,96	2	1,90	7,15	260,71	0,12	2,49	14,58
3	14	22	1	1	1	1	1	0,46	1	2,70	7,35	464,33	0,17	1,24	33,41
3	15	22	1	1	1	1	1	1,04	3	3,80	7,40	304,41	0,14	2,37	18,53

Fonte: dados da pesquisa.

### Legendas:

#### Grupo

- 1- Controle
- 2- Experimental (indivíduos que fazem uso de antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina – ISRSs – associados ou não aos benzodiazepínicos - BZDs)

- 3- Experimental (indivíduos que fazem uso exclusivo de ISRSs, na dose terapêutica diária inicial recomendada – fluoxetina 20mg, paroxetina 20mg, sertralina 50mg)

**Sexo**

- 1-Feminino
- 2-Masculino

**Queixa**

- 0- Ausente
- 1- Xerostomia

**Tipdroga**

- 0- Nenhuma
- 1- Fluoxetina
- 2- Sertralina
- 3- Paroxetina
- 4- Fluoxetina + BZD
- 5- Citalopram + BZD

**Clasdrog**

- 0- Nenhuma
- 1- ISRS
- 2- ISRS + BZD

**Dose** – dose das medicações antidepressivas em mg codificadas

- 0- não usa medicação
- 1- ISRS na dose inicial recomendada
- 2- ISRS acima da dose inicial recomendada
- 3- ISRS na dose inicial recomendada + BZB
- 4- ISRS abaixo da dose inicial recomendada + BZD

**VFSE** – velocidade do fluxo salivar estimulado (número absoluto da sialometria)

**IFS** – índice de fluxo salivar estimulado

- 1- Hipossalivação: < 0,7 mL/min;
- 2- Velocidade baixa do fluxo salivar: 0,7-1 mL/min;
- 3- Velocidade normal do fluxo salivar: 1-3 mL/min.

**CTS** – capacidade tampão salivar (quantidade de ácido láctico 0,1 N, em mL, para baixar o pH salivar para 5,5)

**$\alpha$ -amilase salivar** – (U/L)

**Proteínas** – proteínas totais salivares (g/dL)

**Cálcio salivar** – (mg/dL)

**Uréia salivar** – (mg/dL)

## ANEXO G – Normas da Revista

### Guide for Authors

#### Announcement

Please note that Dr David B Ferguson retired in May 2002 as Editor-in-Chief for *Archives of Oral Biology* and is succeeded by Professor Paul M Speight. All future paper submissions to Professor Speight should be sent to the new Editorial Office address following.

#### Submissions

Authors are requested to submit their original manuscript and figures online via Editorial Manager. Editorial Manager is a web-based submission and review system. Authors may submit manuscripts and track their progress through the system to publication. Reviewers can download manuscripts and submit their opinions to the editor. Editors can manage the whole submission/review/revise/publish process.

Please register at: <http://aob.edmgr.com>

The Editors will accept paper submissions until 30 June 2004. Authors are requested to submit their original manuscript and figures with four copies to:

Editors-in-Chief:

#### Dr G R Holland and Professor P M Speight

c/o Libby Calvert, Administrative Editor, *Archives of Oral Biology*, Elsevier, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK. Tel: +44 (0)1865 843418; fax: +44 (0)1865 843992; Email: [AOB@elsevier.com](mailto:AOB@elsevier.com).

Submission of a paper implies that it has not been published previously, that it is not under consideration for publication elsewhere, and that if accepted it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the publisher. Each manuscript must be accompanied by a statement signed by the corresponding author that the manuscript in its submitted form has been read and approved by all authors. Authors should supply details of related papers submitted or recently published elsewhere.

If the manuscript reports experiments or observations using animals or human subjects a statement must be included in the letter of submission indicating that the protocol has been examined and approved by an institutional review board.

Authors are invited to suggest upto three referees they consider suitable to review their submission. Full postal and Email addresses should be included. The editors may or may not, at their discretion, utilise these suggestions.

#### Scientific Standards

The aim of Editors and referees is to maintain a high standard of scientific communication. Normally papers are assessed by two referees selected by the Editor, and decisions regarding acceptance are based mainly upon the advice of the referees. Where appropriate, the referees' views are forwarded to the authors for their consideration. Authors may occasionally consider referees' suggestions to be ill-conceived but if their text is misunderstood by referees it is likely to be misunderstood by readers of the journal.

#### Types of Contributions

Original papers and review articles are welcomed. There will be no differentiation on the basis of length into full or short communications. All submissions will be refereed. Reviews may be submitted in outline prior to full submission.

#### Manuscript Preparation

Papers should be as concise as possible and, in view of the international character of the journal, English usages that may present difficulties to readers whose first language is not English should be avoided. The spellings used can be in English or American, but must be consistent within the manuscript. Authors should express their own findings in the past tense and use the present tense where reference is made



to existing knowledge, or where the author is stating what is known or concluded. Original papers should follow the pattern of: Introduction, Materials and Methods, Results or Findings, Discussion.

Authors will gain much assistance by consulting: Edward J. Huth, *Scientific Style and Format* (Sixth Edition). The Council of Biology Editors Manual for Authors, Editors and Publishers, Cambridge.

**Editors reserve the right to revise the wording of papers in the interest of the Journal's standards of clarity and conciseness.**

### **General**

Manuscripts must be word processed (preferably in Word format), double-spaced with wide margins and a font size of 12 or 10 pt. For hardcopy submissions, good quality printouts are required. The corresponding author should be identified (include a Fax number and E-mail address). Full postal addresses must be given for all co-authors. Please check the current style of the journal, particularly the reference style (Vancouver), and avoid excessive layout styling as most formatting codes will be removed or replaced during the processing of your article. In addition, do not use options such as automatic word breaking, justified layout, double columns or automatic paragraph numbering (especially for numbered references). The Editors reserve the right to adjust style to certain standards of uniformity. Authors should retain copies of all versions of their manuscript submitted to the journal. Authors are especially requested to be vigilant over the submission of the correct version of the manuscript at the various stages of the editorial process.

### **Text**

Follow this order when typing manuscripts: Title, Authors, Affiliations, Abstract, Keywords, Main text, Acknowledgments, Appendix, References, Vitae, Figure Captions and then Tables. Do not import the Figures or Tables into your text. The corresponding author should be identified with an asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers.

### **Title page**

As titles frequently stand alone in indexes, bibliographic journals etc., and indexing of papers is, to an increasing extent, becoming computerized from key words in the titles, it is important that titles should be as concise and informative as possible. Thus the animal species to which the observations refer should always be given and it is desirable to indicate the type of method on which the observations are based, e.g. chemical, bacteriological, electron-microscopic or histochemical etc. A "running title" with not more than 40 letters and spaces must also be supplied. A keyword index must be supplied for each paper.

### **Structured abstracts**

The paper should be prefaced by an abstract aimed at giving the entire paper in miniature. Abstracts should be no longer than 250 words and should be structured as per the guidelines published in the *Journal of the American Medical Association* (JAMA 1995;273: 27- 34). In brief, the abstract should be divided into sections including the following: (1) Objective; (2) Design -if clinical to include setting, selection of patients, details on the intervention, outcome measures, etc.; if laboratory research to include details on methods; (3) Results; (4) Conclusions.

### **Received/Accepted Dates**

A received date will be added to all papers when they are received by the Accepting Editor. An accepted date will also be added when the papers are received at the publishing office.

### **Introduction**

This should be a succinct statement of the problem investigated within the context of a brief review of the relevant literature. Literature directly relevant to any inferences or argument presented in the Discussion should in general be reserved for that section. The introduction may conclude with the reason for doing the work but should not state what was done nor the findings.

### **Materials and Methods**

Enough detail must be given here so that another worker can repeat the procedures exactly. Where the materials and methods were exactly as in a previous paper, it is not necessary to repeat all the details but sufficient information must be given for the reader to comprehend what was done without having to consult the earlier work.

Authors are requested to make plain that the conditions of animal experiments were humane; for instance, the mode of anaesthesia and of killing should be specified. In human experimentation, authors

should state briefly that the subjects gave informed consent, and preferably that the work was approved by an appropriate ethics committee or review board.

### **Results or Findings**

These should be given clearly and concisely. Care should be taken to avoid drawing inferences that belong to the Discussion. Data may be presented in various forms such as histograms or tables but, in view of pressure on space, presentation of the same data in more than one form is unacceptable.

It is usually necessary to analyze numerical results statistically. A statement of the number, their mean value and some appropriate measure of their variability is usually sufficient. The method of analysis followed should be indicated. A statement that the difference between the mean values of two groups of data is statistically significant should give the probability level set as significant by the investigator and indicate the statistical test used. It is not sufficient to quote the use of a statistical package without naming the tests used.

### **Discussion**

This section presents the inferences drawn from the Results: these should be recapitulated only sparingly, sufficient to make the argument clear.

### **Acknowledgments**

As appropriate.

### **References:**

**All manuscripts should use the 'Vancouver' style for references, which should be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text and listed at the end of the paper.**

For journal references, all authors should be included when there are six or fewer (first six followed by 'et al.' when seven or more), followed by the title of article, name of journal abbreviated according to British Standard 4148: 1975 (or left in full), year, volume, and first and last pages.

For example:

1. Dezan CC, Nicolau J, Souza DN, Walter LRF. Flow rate, amylase activity, and protein and sialic acid concentrations of saliva from children aged 18, 30 and 42 months attending a baby clinic. *Arch Oral Biol* 2002; **47**: 423-427.

For book references, the author(s) should be followed by the chapter title (if appropriate), editor(s) (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page numbers. For example:

2. Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MM Jr. Syndromes of the Head and Neck, 2nd Edition. New York: McGraw-Hill, 1976.

Papers in the course of publication should only be entered in the references if the paper has been accepted by a journal, and then given in the standard manner in the text and list of references but with the words "In press" following the name of the journal.

### **Units and Symbols**

In general, *Archives of Oral Biology* will use the recommended SI (Système Internationale) units and symbols. The use of the litre, usually better written in full, in place of SI dm<sup>3</sup> and ml<sup>3</sup> in place of SI cm, will continue to be accepted. For details of the SI symbols, authors are referred to: Symbols, Signs and Abbreviations (1969) by the Royal Society of Metric and Decimal Systems in Council of Biology Editors Style Manual (1978) 4th edn, published by Council of Biology Editors Inc. Units of enzyme activity must be clearly defined, preferably using SI units. Centrifugal force should be stated in multiples of g, rather than as rev/min.

### **Units and abbreviations**

As *Archives of Oral Biology* is a journal with a multidisciplinary readership, abbreviations, except those universally understood such as mm, g, min. u.v., w/v and those listed below should be avoided if possible. Examples of abbreviations which maybe used without definition:

ADP,  
AMP,  
ATP

DEAE-cellulose  
DNA, RNA  
EDTA  
EMG  
tris

Other abbreviations used to improve legibility should be listed as a footnote on the title page.

Chemical symbols may be used for elements, groups and simple compounds, but excessive use should be avoided. Abbreviations other than the above should not be used in titles.

**Bacterial nomenclature.** Organisms should be referred to by their scientific names according to the binomial system. When first mentioned the name should be spelt in full and underlined to denote italics. Afterwards the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not '*Staph. aureus*'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning unclear the names of microbes should be spelt in full. Only those names which were included in the Approved List of Bacterial Names, *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 225-420 and those which have been validly published in the *Int J Syst Bacteriol* since 1 January 1980 have standing in nomenclature. If there is good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, the names should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text (for an example see *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 547-556). When the genus alone is used as a noun or adjective, use lower case roman not underlined, e.g. 'organisms were staphylococci' and 'streptococcal infection'. If the genus is specifically referred to underline e.g. 'organisms of the genus *Staphylococcus*'. For genus in plural, use lower case roman e.g. 'salmonellae'; plurals may be anglicized e.g. 'salmonellas'. For trivial names, use lower case roman e.g. 'meningococcus'.

**Numbers, measurements and statistics.** Numbers one to nine are spelled unless they are measurements (e.g. 5 mL). Numbers greater than nine are spelled out if they begin in a sentence, or when clarity requires it. Numbers above and including 10 000 have a space, not a comma. A decimal point is preceded by a number or cypher e.g. '0.5'. Decimal points in columns should be aligned vertically. Dates are usually provided in full: 14 April 1949. Measurements may be expressed in SI or non-metric units. Use 10 ml/h rather than -1 or per.

**Abbreviations.** Use capitals for: MIC, MBC, WBC, RBC, DNA, RNA, Group A, B etc. for antigenic or other groups, PHLS, CDSC, CDC, WHO, CSF, MSU, EMU, CSU. Use cfu, pfu, mm, m, min, h, in, ft, g, kg, mL, L, im, iv, iu, P(probability). Use sp. and spp. (species, singular and plural). Use Gram's stain and Gram-negative bacillus. Use in-vitro (adjective) but in vitro (adverb), post-mortem (adjective) but post mortem (adverb). Spelling. Use British spellings: Haemophilus, haematology, paediatrics, leucocyte, leukaemia, bacteraemia, sulphonamides, aetiology; but note neutropenia, fetal. Please note the journal uses UK 'z' spelling (e.g., colonizes).

**Drugs.** These should be referred to by their approved and not proprietary names; for guidance, see the British National Formulary.

### Proprietary Names

So far as possible, proper names should be used instead of proprietary names. Where it is desirable to indicate a particular brand of preparations, the proprietary name and source should be given in parentheses after the proper name, e.g. Testicular hyaluronidase (Testovase, Bovine Enterprises Ltd, 327 Farm Road, London E23).

### Illustrations

In the initial online submission and review stage, authors are required to provide electronic versions of their illustrations. When an article has been accepted, authors must be prepared to provide all illustrations in electronic and camera-ready format, (suitable for reproduction, which may include reduction, without retouching).

The Artwork Quality Control Tool is now available to users of the online submission system. To help authors submit high-quality artwork early in the process, this tool checks the submitted artwork and other file types against the artwork requirements outlined in the Artwork Instructions to Authors on <http://authors.elsevier.com/artwork>. The Artwork Quality Control Tool automatically checks all artwork files when they are first uploaded. Each figure/file is checked only once, so further along in the process only new uploaded files will be checked.

**General:**Information relating to the preferred formats for Artwork and Illustrations may be found at <http://authors.elsevier.com>. Photographs, charts and diagrams are all to be referred to as "Figure(s)" and should be numbered consecutively in the order to which they are referred. They should accompany the manuscript, but should not be included within the text. All hard copy illustrations should be clearly marked on the back with the figure number and the author's name. All figures are to have a caption. Captions should be supplied on a separate sheet.

**Line drawings:**All lettering, graph lines and points on graphs should be sufficiently large and bold to permit reproduction when the diagram has been reduced to a size suitable for inclusion in the journal. Dye-line prints or photocopies are not suitable for reproduction. Do not use any type of shading on computer-generated illustrations.

**Photographs:**Original photographs must be supplied as they are to be reproduced (e.g. black and white or colour). If necessary, a scale should be marked on the photograph. Please note that photocopies of photographs are not acceptable.

**Colour:**Certain illustrations will be approved for publication in colour but only if, in the opinion of the Editors, the figures convey information not apparent in monochrome.

Please note that if figures are supplied in colour, they will automatically be available online in colour at no extra charge, even if the print version is monochrome.

**Tables:**Tables should be numbered consecutively and given a suitable caption and each table typed on a separate sheet. Footnotes to tables should be typed below the table and should be referred to by superscript lowercase letters. No vertical rules should be used. Tables should not duplicate results presented elsewhere in the manuscript, (e.g. in graphs).

#### Acceptance

After acceptance, authors **may** be requested to provide Elsevier with hard-copy and electronic versions of their manuscript and their figures. The electronic copy, on floppy disk, CD-ROM or ZIP, should match the hardcopy exactly, therefore always keep a backup copy of the electronic file for reference and safety. Full details of electronic submission and formats can be obtained from <http://authors.elsevier.com>. Always keep a backup copy of the electronic file for reference and safety. Full details of electronic submission and formats can be obtained from <http://authors.elsevier.com>

#### Hardcopy submissions

**Authors should submit an electronic copy of their paper with the final version of the manuscript. The electronic copy should match the hardcopy exactly.** Always keep a backup copy of the electronic file for reference and safety. Full details of electronic submission and formats can be obtained from Author Services at Elsevier.

#### Proofs

Proofs will be sent to the author (first-named author if no corresponding author is identified on multiauthored papers) by PDF wherever possible and should be returned within 48 hours of receipt, preferably by e-mail. Corrections should be restricted to typesetting errors; any other amendments made may be charged to the author. Any queries should be answered in full. Elsevier will do everything possible to get your article corrected and published as quickly and accurately as possible. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are returned to us in one all-inclusive e-mail or fax. Subsequent additional corrections will not be possible, so please ensure that your first communication is complete. Should you choose to mail your corrections, please return them to: Log-in Department, Elsevier, Stover Court, Bampfylde Street, Exeter, Devon EX1 2AH, UK.

#### Offprints

Twenty-five offprints will be supplied free of charge. Offprints and copies of the issue can be ordered at a specially reduced rate using the order form sent to the corresponding author after the manuscript has been accepted. Orders placed late (after publication) for reprints will incur a 50% surcharge.

#### Copyright

All authors must sign the "Transfer of Copyright" agreement before the article can be published. This transfer agreement enables Elsevier Ltd to protect the copyrighted material for the authors, but does not relinquish the author's proprietary rights. The copyright transfer covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article, including reprints, photographic reproductions, microfilm or any other reproductions of similar nature and translations. Includes the right to adapt the article for use in conjunction with computer systems and programs, including reproduction or publication in machine-

readable form and incorporation in retrieval systems. Authors are responsible for obtaining from the copyright holder permission to reproduce any figures for which copyright exists.

**Author enquiries**

For enquiries relating to the submission of articles (including electronic submission where available) please visit the Author Gateway from Elsevier at <http://authors.elsevier.com>. The Author Gateway also provides the facility to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more.

Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, are provided after registration of an article for publication.