**FACULDADE PATOS DE MINAS**

**FARMÁCIA**

**LAUANE SOUZA ALVES**

**REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ALTERAÇÕES NO FLUXO SALIVAR INDUZIDAS POR ANTI-HIPERTENSIVOS**

**PATOS DE MINAS**

**2016**

**LAUANE SOUZA ALVES**

**REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ALTERAÇÕES NO FLUXO SALIVAR INDUZIDAS POR ANTI-HIPERTENSIVOS**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas com requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Profª Esp. Adriele Laurinda Silva

**PATOS DE MINAS**

**2016**

|  |
| --- |
| **ALVES, LauaneSouza****REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ALTERAÇÕES NO FLUXO SALIVAR INDUZIDAS POR ANTI-HIPERTENSIVOS/Lauane Souza Alves** **– Orientador(a): Esp. Adriele Laurinda Silva.****Patos de Minas: [09/08], 2016****Xxp(6-37)****1.** **Fluxo salivar2.Anti-hipertensivos3.Saúde bucal****Monografia de Graduação – Faculdade Patos de** **Minas - FPM****Curso de Bacharel em Farmácia****1.Interação Medicamentosa 2.Odontologia 3.Medicamentos Potencialmente Perigosos**  |

Fonte: **Faculdade Patos de Minas - FPM. Biblioteca.**

**LAUANE SOUZA ALVES**

REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ALTERAÇÕES NO FLUXO SALIVAR INDUZIDAS POR ANTI-HIPERTENSIVOS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Coloque o nome do professor

Faculdade Patos de Minas

Examinador: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Prof. Coloque o nome do professor

Faculdade Patos de Minas

Examinador: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Prof. Coloque o nome do professor

Faculdade Patos de Minas

**RESUMO**

Desenvolver uma revisão sistemática acerca das alterações do fluxo salivar induzidas por anti-hipertensivos. Os objetivos específicos foram: identificar os anti-hipertensivos mais implicados em alterações no fluxo salivar de hipertensos; verificar a prevalência de xerostomia e alterações do fluxo salivar em indivíduos que usam os diferentes anti-hipertensivos; avaliar o impacto das alterações salivares induzidas pelos anti-hipertensivos na saúde oral desses indivíduos.

Foi realizada uma revisão sistemática de dezembro de 2015 a maio de 2016 de estudos observacionais e intervencionais sobre o uso de anti-hipertensivos e alterações no fluxo salivar. Os artigos foram revisados, avaliados e sumarizados em tabelas. “Foram utilizados documentos publicados desde 1984 das bases de dados Pubmed e Scielo.”.

As alterações mais encontradas foi mas comuns em pacientes que fazem o uso de medicamentos anti-hipertensivos diminuem o fluxo salivar e pioram a saúde oral de hipertensos, as interações mais comuns são tanto do tipo farmacocinética como farmacodinâmica e estão relacionadas com anti-inflamatórios não esteroides os anti-hipertensivos mais implicados nestas alterações são os diuréticos, os β-bloqueadores e os α-2 agonistas adrenérgicos. Conclui-se que as alterações orais relacionadas á hipossalivação podem prejudicar os pacientes hipertensos e recebendo qualquer anti-hipertensivos.

**Palavras-chave: Fluxo Salivar, Anti-hipertensivos, Saúde Bucal**

1 Aluna do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas (FPM) formando no ano de 2016, e-mail lauane\_0704@hotmail.com

            2 Docente no curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas.  Especialista em Manipulação pelo Centro Universitário de Patos de Minas, e-mail: adriele\_silva147@hotmail.com.

**INTRODUÇÃO**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica de origem multifatorial com evolução lenta, considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas e acidentes vasculares cerebrais. No Brasil, estudos demonstram uma prevalência de hipertensão arterial em torno de 30% da população adulta.(1)

O tratamento da hipertensão inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Com relação ao tratamento medicamentoso diversas classes de anti-hipertensivos reduzem o risco cardiovascular e, na maioria dos casos, torna-se necessário associar fármacos com mecanismos de ação diferentes. As principais classes são: Diuréticos, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, Bloqueadores dos canais de cálcio, Antagonistas dos receptores AT1 de angiotensina II, dentre outros.(2)(3)Porém foi descrito a presença de aumento de alterações orais como xerostomia e hipossalivação, reações liquenóides, crescimento gengival, redução do paladar, sensação de gosto metálico, angioedema (lábio ou língua), glossite e úlceras, aumento da incidência de infecções por Cândida, aumento de cárie e doença periodontal, desconforto oral noturno e sensação de queimação.(4) Apesar da literatura pouco abrangente nesta área, sabe-se que todas estas alterações orais que prejudicam a qualidade de vida podem estar associadas às alterações de fluxo e composição de saliva.

A saliva tem grande importância para atividades bucais como lubrificação bucal, mastigação, deglutição, fala e proteção contra infecções orais, este estudo procurou fornecer as melhores evidências científicas sobre as reações adversas provocadas pelo uso de anti-hipertensivos na saúde oral de hipertensos, incluindo alterações no fluxo salivar e nos constituintes salivares.

Portanto, o objetivo geral deste trabalho foi desenvolver uma revisão sistemática acerca dos anti-hipertensivos que mais interferem no fluxo salivar e assim na xerostomia e nas demais implicações na saúde oral de hipertensos.

Os objetivos específicos do estudo foram: identificar os anti-hipertensivos mais implicados em alterações no fluxo salivar de hipertensos; verificar a prevalência de xerostomia e alterações do fluxo salivar em indivíduos que usam os diferentes anti-hipertensivos; avaliar o impacto das alterações salivares induzidas pelos anti-hipertensivos na saúde oral desses pacientes. Este trabalhou buscou fornecer as melhores evidências científicas sobre o impacto de anti-hipertensivos na saúde oral de hipertensos e assim ter subsídios para propor medidas que minimizem ou mesmo evitem tais impactos.

**METODOLOGIA**

1. **Delineamento:**

 Foi realizada uma revisão sistemática de estudos observacionais e intervencionais sobre fatores de risco (uso de anti-hipertensivos) e prognóstico (alterações no fluxo salivar e na saúde oral de hipertensos). Os artigos foram revisados e avaliados de forma qualitativa e sumarizados em tabelas.

A Revisão Sistemática da Literatura é um estudo secundário, que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise. Por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica. (5)

Neste estudo, realizou-se uma revisão sistemática e sem meta-análise com o intuito de identificar, avaliar e sintetizar os resultados de estudos clínicos. Alguns destes estudos foram do tipo Ensaio Clínico Randomizado, sendo estes considerados ideias para avaliação dos efeitos de intervenções. Entretanto, ensaios clínicos não são adequados ou viáveis para responder determinadas questões de pesquisa, em particular sobre fatores de risco ou prognóstico. Assim, optou-se por incluir artigos referentes a estudos observacionais, por ser uma alternativa adequada para correlacionar fatores de risco e prognóstico das alterações no fluxo salivar causadas por anti-hipertensivos.

1. **Definição da questão de pesquisa estruturada no formato de acrônimo**

A fim de formular a questão que norteia esta pesquisa, optou-se por estruturá-la segundo os componentes de acrônimo PICOT, onde cada letra representa um componente da questão.(6) Conforme as tabelas que se seguem:

Tabela 1: *Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICOT para Revisão Sistemática*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Acrônimo** | **Definição do Acrônimo** | **Componentes da questão de pesquisa estruturada** |
| P | *PatientorProblem*(população de interesse) | Indivíduos hipertensos com Pressão Arterial >140/90mmHg. |
| I | *Intervention*(Intervenção) | Medicamentos anti-hipertensivos |
| C | *Comparison*(Comparação) | Indivíduos normotensos, aqueles que não estão fazendo uso de anti-hipertensivos ou em uso de placebo |
| O | *Outcome*(Desfecho-Prognóstico) | Alterações no fluxo salivar e assim na saúde oral  |
| T  | *Tipo de estudo* | Intervencionais: ensaio clínico randomizado controlado. Observacionais: casos-controle e coorte.  |

Fonte:

Assim, a definição dos componentes da questão de pesquisa no formato PICOT auxiliou na definição dos critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos primários a serem inclusos nesta revisão.

1. **Critérios de Inclusão para elegibilidade**

- A população-alvo composta de adultos independente do gênero e idade;

- Estudos que realizaram Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados ou Estudos Experimentais do tipo Quadrado Latino e Estudos Observacionais Transversais do tipo Casos-Controle.

1. **Critérios de exclusão para elegibilidade:**

- Artigos com pesquisas experimentais em modelos animais ou in vitro;

- Trabalhos que avaliaram outros efeitos sobre a mucosa oral, que não o fluxo salivar e xerostomia.

**5. Estratégias de Busca**

Foram utilizados documentos nacionais e internacionais publicados em duas bases de dados: *Medline/Pubmed*e *Scielo*/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).Foram escolhidos devido a abrangência de publicações e por terem acesso mais facilitado aos artigos. A estratégia de busca utilizou os termos de busca“*Antihypertensives* AND *salivaryflow*” (Anti-hipertensivos AND Fluxo Salivar) e os descritores *MeshTerms: “Antihypertensives AND Salivary AND Flow rate” (anti-hipertensivos AND Salivar AND taxa de fluxo).*

Os pesquisadores elaboraram um Formulário de Elegibilidade que incluiu os seguintes itens: autores, ano, tipo de participantes, local de estudo, critérios de inclusão e exclusão, definição dos desfechos de interesse, testes para verificação dos resultados, conclusão da pesquisa.(8). A pesquisa foi conduzida em duplicata e por dois pesquisadores diferentes entre dezembro de 2015 a Maio de 2016.

Após esta etapa, uma tabela e um fluxograma de seleção dos artigos foi elaborado para a revisão sistemática. Este fluxograma contempla um número inicial de referências identificadas. Após isso, efetuou-se a fase de triagem, onde removeu as referências em duplicatas e analisou os artigos completos.Assim foi possível a realização da síntese qualitativa dos estudos.

1. **Avaliação e interpretação dos resultados:**

Cada artigo foi revisado, interpretado e avaliado. Os resultados foram arrolados em tabelas através do programa *Word* 2013 da *Microsoft* para discussão.

1. **HIPERTENSÃO ARTERIAL**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica de origem multifatorial com evolução lenta, considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas e acidentes vasculares cerebrais. No Brasil, estudos demonstram uma prevalência de hipertensão arterial em torno de 30% da população adulta.(1)

O diagnóstico precoce da hipertensão vem sendo apontada como um grande desafio na área da saúde pública. A partir disto, medidas preventivas simples, como mudança nos hábitos de vida e implantação de uma alimentação mais saudável, podem contribuir para o aumento da expectativa de vida e a diminuição da mortalidade, além de um retardo no uso da terapêutica medicamentosa.(1)

 Apesar de a maior parte dos pacientes receberem tratamento para hipertensão arterial, cerca de 50% dos hipertensos não têm a pressão arterial controlada.Isto pode ser explicado pela dificuldade da mensuração correta da pressão arterial devido a erros relacionados ao equipamento, técnica, ambiente, paciente ou observador.(8)

Desta forma, é evidente a necessidade urgente de novos métodos para diagnóstico e monitoramento dos níveis pressóricos. Partindo desse pressuposto, uma das possibilidades dos novos métodos é a utilização de biomarcadores salivares que possam indicar níveis de pressão arterial. A coleta da saliva é indolor, não invasiva, apresenta baixo custo, é facilmente realizada com pouco treinamento e independente do analista que mensura a pressão arterial.(9)

* 1. **Hipertensão arterial sistêmica**

A pressão arterial (PA) é dependente da relação entre o débito cardíaco (frequência cardíaca pelo volume sistólico) e a resistência vascular periférica. Cada um desses determinantes primários da PA é, por sua vez, determinado por uma série de fatores, como volêmia, ingestão de sódio, filtração glomerular, constrição de vasos sanguíneos, contractilidade miocárdica, dentre outros fatores. A regulação neuro-hormonal da PA funciona como um arco-reflexo envolvendo receptores, aferências, centros de integração, referências e efetores, além de alças hormonais.(10)

O sistema reflexo pelos barorreceptores arteriais é o mais importante mecanismo agudo de controle reflexo da PA. Durante elevações da PA, ocorre maior deformação da parede e aumento da ativação dos barorreceptores que geram os potenciais de ação, e estes sinais são conduzidos ao Núcleo do Trato Solitário (NTS) via nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e vago (fibras aórticas). Neurônios secundários do NTS excitam neurônios pré-ganglionares do parassimpático localizados no núcleo dorsal motor do vago e no núcleo ambíguo, que por sua vez se projetam (eferentes vagais) aos neurônios pós- ganglionares intramurais situados no coração, determinando aumento da atividade vagal e queda da frequência cardíaca (FC). O tônus simpático para o coração e vasos, por outro lado, é reduzido, uma vez que outros neurônios do NTS, quando estimulados por aumento da PA, excitam o bulbo ventro lateral caudal que inibe os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventro lateralrostral. Ocorre, assim, redução da contratilidade cardíaca e bradicardia e, também, queda da resistência vascular periférica que levam à redução da PA.(11)

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2012, um em cada três adultos é acometido de hipertensão arterial.(1)A hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo e às alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.(1)

O tratamento da hipertensão inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Com relação ao tratamento medicamentoso diversas classes de anti-hipertensivos reduzem o risco cardiovascular e, na maioria dos casos, torna-se necessário associar fármacos com mecanismos de ação diferentes. Além da evidência de benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar comorbidades do paciente, o perfil de efeitos adversos, a interação medicamentosa, a posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado. As principais classes são: diuréticos, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, Bloqueadores dos canais de cálcio, Antagonistas dos receptores AT1 de angiotensina II, dentre outros.(2)(3)Entre os diuréticos destaca-se a Hidroclorotiazida e entre os inibidores da Enzima conversora de Angiotensina destaca-se a Losartana.

**2. SAÚDE ORAL**

A saúde oral afeta a saúde em geral ao interferir e limitar nas atividades diárias, destacando-se os impactos das suas alterações nos domínios funcionais, psicológicos e sociais. Dado que partilham fatores de risco comuns, sobretudo em termos de estilos de vida, as doenças orais podem ter um impacto sobre muitos aspetos da saúde geral verificando-se uma reciprocidade causal como em doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, aterosclerose, diabetes e prematuridade Para além disso, constituem, muitas vezes, a evidência primária de doenças sistémicas, nomeadamente em casos de diabetes ou HIV). Para além de que, melhores cuidados de higiene oral parecem prevenir infeções respiratórias e morte por pneumonia em idosos nos hospitais e larese ainda a escovagem frequente de dentes pode estar associada a níveis baixos de doença cardiovascular.(12)

**2.1 Avaliação da saliva**

A saúde oral é feita por método do O índice CPO (Dentes Cariados, Perdidos e Obturados), foi formulado originalmente por (Klein e Palmer) em 1937, e permanece sendo o mais utilizado em todo o mundo, mantendo-se como o ponto básico de referência para o diagnóstico das condições dos dentes permanentes para a formulação e avaliação de programas de saúde oral. Para realizar o índice CPOD são avaliados três aspectos em cada espaço dentário: as condições da coroa e da raiz, e a necessidade de tratamento. Após o exame de cada espaço, o examinador dirá os três respectivos códigos para serem anotados e passará ao espaço dentário seguinte.

Em relação às alterações em tecidos moles são anotadas com códigos segundo a descrição das alterações patológicas.

O edentulismo será avaliado pelo uso e necessidade de prótese, pois ajuda a entender o agravo “edentulismo”, servindo, ao mesmo tempo, para estimar a gravidade do problema pela análise conjunta dos dados. As observações ao exame levam em conta os códigos e critérios no campo específico. Uma observação importante é que a verificação da necessidade de prótese deve incluir uma avaliação da qualidade da prótese quando a mesma está presente, sendo assim os dois índices não são excludentes, ou seja, é possível estar usando e também necessitar de uma prótese.

**2.2 Importância da saliva**

A saliva é o líquido que umedece a cavidade bucal, sendo secretada por todas as glândulas salivares. Tem como funções a proteção da mucosa bucal e dos dentes, defesa através da lisozima, formação do bolo alimentar; digestão inicial de polissacarídeos, como o amido e o glicogênio; regulação do pH do meio bucal a 6,9, pelos tampões salivares, mucina, bicarbonato e monofosfato, evitando as lesões produzidas pelo excesso de ácidos e bases; e autóclise ou auto limpeza da boca através dos movimentos mastigatórios. A cárie dental é uma doença que tem início antes do desenvolvimento da lesão clinicamente detectável. Sua manifestação provém de uma etiologia multifatorial na qual interagem superfície dentária, carboidratos da dieta – principalmente a sacarose – saliva e os microrganismos da placa bacteriana. Entretanto, nem todos os indivíduos de uma determinada população apresentam predisposições semelhantes para o desenvolvimento de cáries.

 A variabilidade individual do risco de cárie está relacionada, principalmente, com a dieta consumida e com o número de microrganismos cariogênicos presentes na placa bacteriana e na saliva. Devido à importância da saliva em relação à prevenção da doença cárie, os testes salivares (capacidade tamponante e fluxo salivar) deveriam ser incluídos nos exames de rotina para avaliação de pacientes quanto ao risco de desenvolvimento da doença. A capacidade tamponante da saliva é um importante fator de resistência à cárie dental, e o reduzido fluxo salivar, que geralmente está associado a uma baixa capacidade tamponante, pode causar infecções da mucosa oral e periodontites. Diversos trabalhos foram publicados relacionados à determinação da capacidade tamponante e fluxo salivar. No entanto, estes estudos em países em desenvolvimento são raros, apesar da sua importância.

**2.3 Produção da saliva**

A saliva humana é produzida pelas glândulas salivares, sendo constituída por vários componentes e possui inúmeras funções.(13)(14)(15) É um fluido oral muito valioso, pois é importante na prevenção e manutenção da saúde oral e homeostase – a sua falta quer em quantidade ou qualidade, predispõe o individuo a sintomas e doenças orais.(16)(17)(18)

Um sintoma relacionado com alterações na função das glândulas salivares é a xerostomia. Este sintoma pode estar relacionado com a diminuição da produção

da saliva ou com a produção de saliva alterada na sua composição, contribuindo para uma sensação de boca seca.(19)(20)(21)(22)(33)(34)(35)(36)(37)(23)(38)

**2.4 Xerostomia**

A palavra "xerostomia" é derivada do grego. Ela vem de "xeros" (secos) e "estoma" (boca). O termo "xerostomia", é assim adequadamente utilizado para descrever a sensação de boca seca relatada pelos pacientes, enquanto que o termo mais correto para referir mudanças apreciáveis na função salivar reduzida é: "hipofunção da glândula salivar" quando ocorre uma redução da taxa de fluxo de saliva (não estimulada -  0,1-0,2 mL/min, ou estimulada -  0,4- 0,7 mL/min) ou "disfunção da glândula salivar", para identificar uma alteração fisiológica mais geral na função da glândula salivar. Esta distinção parece ser importante, pois a sensação de boca seca não é sempre acompanhada por uma redução no fluxo.(20)(17)(23)(24)(25)(26)(27)(28).

Assim, a xerostomia ou síndrome de boca seca, é a sensação subjetiva de boca seca, consequente ou não da diminuição/interrupção da função das glândulas salivares, que se reflete em alterações quer na quantidade (redução da produção de saliva para cerca de 45-50%), quer na qualidade da saliva (composição alterada).

Embora os doentes que têm uma redução superior a 50% no fluxo salivar geralmente apresentam xerostomia – sendo este o sintoma mais comum de hipossalivação – diversos estudos têm mostrado que a hipossalivação não garante necessariamente a xerostomia. Assim, a xerostomia não está diretamente associada com uma diminuição do fluxo salivar e outras avaliações além do fluxo salivar convencional devem ser realizadas para diagnosticar melhor a condição de xerostomia ou hipossalivação. A xerostomia apesar de não ser considerada uma doença pode implicar a presença de alterações diretamente relacionadas com as glândulas salivares ou ser o resultado de doenças sistémicas.(28)(29)(30)(31)(32) A xerostomia foi descrita pela primeira vez por Bartley, em 1868, que estabeleceu uma relação entre os sintomas apresentados pelos pacientes com xerostomia e o seu impacto na qualidade de vida (QdV). A xerostomia pode ter várias origens e é um sintoma muito frequente que tem implicações não só físicas como, também, psicológicas e sociais. (19)(20)(21)(33)(34)(35)(36)(37)(38)

**2.5 Hipossalivação e xerostomia**

É importante ainda estabelecer a diferença entre xerostomia e hipossalivação: na xerostomia subjetiva as propriedades visco elásticas da saliva estão alteradas de modo que não lubrifica a boca corretamente ou houve uma mudança nos mecanismos de percepção do paciente, enquanto que na hipossalivação os pacientes têm sinais de ressecamento, formação de espuma e encordoamento da saliva. A hipossalivação é uma diminuição objetiva quantificável do fluxo salivar em repouso e do fluxo salivar estimulado e só se observa no caso de lesão dos ácinos glandulares.(39)(40)(24)

Para que um tratamento adequado possa ser instituído de uma forma oportuna, é importante realizar uma avaliação completa do paciente com a boca seca, determinando, se possível, a causa da xerostomia. O paciente com xerostomia que tem hipofunção da glândula salivar está em risco de muitas complicações orais (a persistência ao longo do tempo de baixas taxas de secreção salivar provoca alterações no ambiente oral e afeta os tecidos duros e moles da boca) sendo por isso fundamental instituir medidas preventivas adequadas. Xerostomia também pode ser uma consequência da doença sistémica sendo o seu reconhecimento uma preciosa ajuda no tratamento.(34)(41)(23)(42)(43)

Xerostomia é uma condição potencialmente debilitante que pode afetar até 1 em cada 5 pacientes oncológicos, verificando-se uma maior prevalência nas mulheres e idosos. Há evidência de que o uso de múltiplos medicamentos podem aumentar o risco de xerostomia.(23)A xerostomia afeta a população de meia idade e idosa com uma prevalência estimada de 21% e 27% em homens e mulheres, respetivamente. A maior proporção observada no sexo feminino parece estar relacionada com maiores alterações hormonais associadas à gravidez ou menopausa.(21)(33)(44)(24)

 A sensação de boca seca (xerostomia) tem uma maior incidência no individuo com mais de 60 anos (12-40%), chegando a ser três vezes superior à do adulto mais jovem. Não parece estar no entanto relacionada diretamente com o processo normal de envelhecimento, mas sim com algumas doenças crónicas ou tratamentos (efeito secundário da polimedicação).(45)(21)(46)(47)(40)(38)(24)(48)

Com a idade, verifica-se a diminuição do tecido epitelial glandular, sendo invadido por tecido adiposo e conjuntivo fibrótico. Numerosos estudos têm investigado o efeito do envelhecimento na secreção das glândulas salivares. Muitos mostram que não há uma diminuição no fluxo de saliva total com o avanço da idade, em indivíduos saudáveis não medicados. No entanto, parece que pode ocorrer uma progressiva redução do fluxo de saliva produzido nas glândulas submandibulares e glândulas salivares menores.(41)(49)

Segundo um estudo realizado na Finlândia, estima-se que cerca de 20-30% da população com 20 anos têm xerostomia, o que pode estar na origem de edentulismo precoce devido ao aumento da utilização de antidepressivos, pois a xerostomia está associada a depressão e ansiedade. Estes dados são semelhantes aos dos Estados Unidos da América (EUA) onde até 40% da população também com 20 anos pode ter xerostomia. O alto consumo de antidepressivos e outros medicamentos, bem como bebidas alcoólicas e tabaco podem explicar o aumento de pessoas que sofrem desta condição.(24)(30)

Embora seja difícil quantificar o impacto da xerostomia, estima-se que 30% da população geral sofrerá com esta condição, o que reduz significativamente a QdV. Ainda, admite-se que prevalência de xerostomia na população em geral poderá crescer rapidamente em paralelo com o envelhecimento.(18)(50)(51)(49)(43)

 A abstenção de tabaco, álcool e condimentos alimentares fortes, a estimulação do arco reflexo (gomas de mascar com sabores ácidos e sem açúcar), ingestão de grandes quantidades de água e a ingestão de cenouras cruas diariamente também podem aliviar os sintomas da xerostomia. Este sintoma representa sobre a QdV um forte impacto para os pacientes e a importância da detecção, diagnóstico, tratamento ou prevenção de xerostomia, um estudo que teve como objetivo avaliar o grau de xerostomia e as consequências desta na QdV dos pacientes mostrou que mais de 87,6% dos entrevistados estavam preocupados se tivessem que passar o resto de sua vida com a boca seca.(24)(50)

**3. HIPERTENSÃO ARTERIAL, MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS E AS ALTERAÇÕES SALIVARES**

Além dos estados metabólicos e imunológicos, a saliva pode refletir alterações dos estados emocional, hormonal, neurológico e nutricional. Foi demonstrado correlação entre a alfa-amilase salivar e o cortisol salivar com o estresse físico e psicológico, mostrando aumento destes biomarcadores salivares associados com o aumento da ativação do sistema nervoso simpático, sugerindo que a mesma pode ser utilizada como marcador dos níveis basais plasmáticos de catecolaminas, principalmente a noradrenalina, que possui forte relação com o estresse. Níveis elevados mantidos de ambas as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e o cortisol na corrente sanguínea podem facilitar o desenvolvimento da hipertensão arterial.(52)

 Além disso, foi demonstrado em um estudo longitudinal que ocorre um aumento do risco de danos orais em pacientes com hipertensão arterial. Em relação aos pacientes que utilizam terapia anti-hipertensiva, também foi descrito a presença de aumento de alterações orais como xerostomia e hipossalivação, reações liquenóides, crescimento gengival, redução do paladar, sensação de gosto metálico, angioedema (lábio ou língua), glossite e úlceras, aumento da incidência de infecções por Cândida, aumento de cárie e doença periodontal, desconforto oral noturno e sensação de queimação.(4)Pode-se entender que as alterações orais estão relacionadas às alterações de fluxo e composição de saliva e prejudicam a qualidade de vida.

**RESULTADOS**

Para melhor entendimento dos resultados da busca sistematizada, optou-se por discriminar em tabela, o número de artigos encontrados para cada termo de busca ou descritores utilizados, conforme a tabela 1.

Portanto a estratégia de busca resultou em 223 trabalhos que foram analisados pelo título e resumo inicialmente, e em alguns casos pelo artigo completo, obtendo oito artigos que preencheram todos os critérios de inclusão.

Tabela 1: Número de artigos encontrados a partir de consulta ao Pubmed/Medline e Scielo/Biblioteca Virtual em Saúde.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Termos de Busca e Descritores | Número Total de artigos encontrados no Pubmed | Número de artigos incluídos a partir do Pubmed | Número Total de artigos encontrados no Scielo/BVS | Número de artigos incluídos a partir do Scielo/BVS | Artigos excluídos | Artigos Incluídos |
| Antihypertensives AND Salivaryflow | 122 | 3 | 3 | 0 | 122 | 3 |
| MeSH: antihypertensives AND Salivary AND Flow Rate | 78 | 4 | 20 | 1 | 93 | 5 |
| Total | 200 | 7 | 23 | 1 | 215 | **8** |

Portanto, foram elegíveis oito estudos que foram publicados entre 1984 e 2014.Destes seis utilizaram o delineamento transversal do tipo caso-controle, um foi ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado e um foi ensaio clínico tipo quadrado latino. Os artigos foram arrolados nas tabelas 2 e 3, foram divididos de acordo com os termos de busca e descritores utilizados.

Os estudos avaliaram o fluxo salivar e outros parâmetros sialoquímicos num total de886 indivíduos. Sendo 528 participantes do grupo controle, normotensos ou sem uso de medicação e apenas 362 sendo do grupo de caso (recebendo anti-hipertensivos. Quase todos os estudos não especificaram o gênero dos participantes. O estudo de Van Hoof e col.1984,avaliou somente homens com idade entre 22 e 34 anos, esses cuja alguns com a pressão arterial considerada normotensos e outros como hipertensos limítrofe. O estudo de Prasanthi e col.em 2010,avaliou indivíduos adultos de ambos os sexos que apresentava insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica que estavam fazendo o uso de diuréticos em 2 semanas, os demais artigos consideraram pacientes de ambos os sexos acima de 18 anos até aos 78 anos como critério de inclusão. Os critérios de exclusão foram para os pacientes que faziam o uso de algum medicamentos ou substância que pudessem afetar o fluxo salivar de cada paciente.

Em relação aos tipos de métodos para medição do fluxo salivar, um não especificou o método,3 mediram a saliva estimulada com citrato, um mediu o fluxo salivar direto da glândula parótida com a taça *Lashley* e um mediu apenas o fluxo salivar não-estimulado com o método de *Dollery* (com algodão hidrofílico).

Considerando os estudos que avaliaram as alterações salivares induzidas por anti-hipertensivos, três deles avaliaram o efeito de anti-hipertensivos sem especificar a classe ou representante da classe farmacológica, dois avaliaram os efeitos de diuréticos (um deles apenas com hidroclorotiazida). Dois estudaram β-bloqueadores (um deles apenas o propranolol) e no último estudo incluso, os pesquisadores avaliaram apenas a clonidina (agonistas α-2 adrenérgico).

Como resultados,2 estudos concluíram que os anti-hipertensivos diminuem o fluxo salivar (um com p<0,05 e o outro com p<0,23). Entretanto no estudo conduzido por Kagawa e col. em 2013,o fluxo salivar não foi afetado nem pela hipertensão e nem por anti-hipertensivos, apenas o pH salivar pode ser afetado em ambas as situações.

Em relação aos β-bloqueadores, de Matos e Col.(2009) concluíram que esta classe diminui o fluxo salivar e aumentam o índice CPOD, ambos com p<0,05. Já os autores que fizeram uma injeção de propranolol concluíram que este fármaco não aumenta o fluxo salivar porém não relataram se aumenta.

Já em relação a diuréticos,no estudo de Prasanthi e Col (2014) que avaliaram o efeito de hidroclorotiazida, eles concluíram que este fármaco reduz significativamente o fluxo salivar estimulado e não estimulado (p<0,001),induzem a maior prevalência de cárie (p<0,01),doença periodental (p<0,01) e lesões na mucosa (p<0,01).Streckfus e col. (1994) corroboram com este fato, ao afirmarem que a hidroclorotiazida reduz significativamente o fluxo salivar.

Fanini e Col(1998) concluíram que a clonidina diminui significativamente o fluxo salivar com p<0,001 porém não avaliou o impacto sobre a saúde oral de tais indivíduos.

O efeito da hipertensão arterial sobre o fluxo salivar foi avaliado em 2 estudos; um deles realizado por Van Hoof e Col (1984),encontrou que o fluxo salivar não estimulado foi menor em hipertensos (n=23) com p<0,001 porém não foi medido o fluxo salivar estimulado. Já o estudo de Kagawa e Col (2014) mostrou que a hipertensão não afeta o fluxo salivar estimulado e não estimulado de hipertensos idosos.

Figura 1: Fluxo de Seleção dos Artigos da Revisão Sistemática incluídos na análise final

Identificaçãooo

Inclusão

Elegibilidade

Triagem

**Tabela 2**- *Artigos elegidos pela busca com “Antihypertensives AND Salivaryflow*”

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Autor (es),Data e Local | Título | Delineamentoda Pesquisa | Tipo de Participantes(amostras) | Critérios deInclusão | Critérios deExclusão | Resultados da Pesquisa | Testes envolvidos | Conclusão da Pesquisa |
| Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SO.2012 Tailândia | Xerostomia, Hipossalivação e microbiota oral de pacientes usando medicamentos anti-hipertensivos(53) | Estudo observacional transversaldo tipo Caso - controle.- Avaliaram a saúde oral, a taxa de fluxo salivar e o número de microbiota oral | 400 indivíduos: - grupo-casos: 200 ind. recebendo anti-hipertensivos- grupo- controle: 200 ind. sem uso de medicamentos | Indivíduos hipertensos de ambos o sexos acima de 18 anos | Indivíduos recebendo qualquer medicação ou condição de saúde xerostômica.  | -A taxa de prevalência de xerostomia no grupo-casos foi de 50% contra 25,5% do grupo controle tiveram xerostomia (p <0,05). -O fluxo salivar não estimulado médio do grupo casos (23,11 +/- 6,08 mm / 3min) foi significativamente mais baixa do que a do grupo- controle (31,30 +/- 3,36 mm /3min) (p <0,05). O fluxo estimulado médio do grupo-casos (0,73 +/- 0,30 ml / min) foi também significativamente inferior à do grupo-controle (1,31 +/- 0,34 mi / min) (p <0,05). -O *OddsRatio* foi maior para grupo-casos(OR = 6,28).- Os níveis médios de *Streptococosmutans*, *Lactobacilos spp*. e*Candida spp*. no grupo-casos foram significativamente maiores do que no grupo-controle (p <0,05). | Teste de Schirmermodificado (MST) para fluxo salivar | Xerostomia, hipossalivação, e aumento do número de microbiota bucal foram mais prevalentes em pacientes hipertensos que tomam medicamentos anti-hipertensivos. |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Kagawa R1, Ikebe K, Enoki K, Murai S, Okada T, Matsuda K, Maeda Y.2013 *Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan*. | Influência da Hipertensão no pH da saliva em idosos (54) | Estudo Observacional Transversal do tipo Caso-Controle. - Avaliaram o fluxo salivar e o pH da saliva de idosos hipertensos recebendo ou não anti-hipertensivos | 165 participantes-Grupo- Controle : 138 ind. - Grupo-casos 27 ind. usando apenas anti-hipertensivos  | Idade entre 60-78 anos sem medicação ou apenas medicação anti-hipertensiva  | Indivíduos recebendo qualquer medicação ou condição de saúde xerostômica.  | - Não houve correlação significativa entre hipertensão ou ingestão de medicação anti-hipertensiva e fluxo salivar não estimulado ou estimulada. - No entanto, a análise de regressão múltipla mostrou que a hipertensão foi significativamente associada com pH da saliva não estimulada após o controle de outras variáveis ​​(β = -0,270, p = 0,003). | Saliva não estimulada pelo método de cuspire saliva estimulada pelo método mastigação. -O pH salivar foi medido. A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e / ou pressão arterial diastólica de ≥ 90 mmHg. | Hipertensão independentemente da medicação anti-hipertensiva foi relacionado a um pH mais baixo de saliva não estimulada. A pressão arterial pode ser uma consideração necessária para a manutenção da saúde bucal em indivíduos idosos.  |
| **Autor (es),** **Data e Local** | **Título** | **Delineamento****da Pesquisa** | **Tipo de** **Participantes****(amostras)** | **Critérios de****Inclusão** | **Critérios de****Exclusão** | **Resultados da** **Pesquisa** | **Testes envolvidos** | **Conclusão da Pesquisa** |
| Streckfus C F. Welsh S,.Strahl RC, 2001*Washington Village Community Medical Center Baltimore, Md., USA* | Diminuição da secreção de IgA de parótida numa população negra idosa tomando medicamentos anti-hipertensivas(55) | Estudo Observacional, Transversal do tipo Caso-Controle-Avaliaram o fluxo salivar diretamente da parótida, níveis de sódio, níveis de imunoglobulina IgA e incidência de cárie de raiz.  | 34 participantes. - Grupo controle: 15 ind. normotensos saudáveis idosos.- Grupo –casos: 19 ind. com hipertensão tomando anti-hipertensivos.  | Indivíduos acima de 65 anos e afro-descendentes.  | Indivíduos recebendo qualquer medicação ou condição de saúde xerostômica | Os resultados mostraram uma diminuição de sódio (p <0,01), fluxo salivar (p <0,23), e de secreção de IgA (p <0,022) no grupo medicado. -O grupo medicado mostrou um aumento na incidência de cárie da raiz, que foi considerada significativa quando p <0,035 nível. | Amostras salivares de parótidas foram coletadas de cada paciente com a taça *Lashley* e foram analisadas para IgA, proteína total e eletrólitos. | Estudo não discrimina medicamentos anti-hipertensivos mas indicam para uma pior saúde oral destes pacientes |

*Fonte:*

**Tabela 3**- *Artigos elegidos pela busca com Meshterms“Antihypertensives* AND salivar ANDflow rate”

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Autor (es),Data e local | Título | Delineamentoda Pesquisa | Tipo de Participantes(amostras) | Critérios deInclusão | Critérios deExclusão | Resultados da Pesquisa | Testes envolvidos | Conclusão da Pesquisa |
| Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ.1994*Bethesda* | Estimulação de fluxo salivar de glândulas parótidas em normotensos, hipertensos e medicados com hidroclorotiazida(56) | Estudo Observacional Transversal do tipo Caso-controle.  -Avaliaram o fluxo salivar estimulado de parótidas.  | 45 participantes. - Grupo controle: 15 indivíduos não medicados saudáveis ​​com PA < 150/90. - Grupo de hipertensos com 10 indivíduos não medicados com pressão >160/100 mmHg- Grupo de hipertensos controlados: 20 indivíduos recebendo hidroclorotiazida(50 mg, por dia) | Pacientes idosos > 65 anos | Recebendo outros medicamentos que afetam o fluxo salivar | Os resultados não mostraram diferenças significativas nas taxas de fluxo estimulado entre indivíduos hipertensos descontrolados e normotensos. -No entanto, no grupo com hipertensão controlada com HCTZ tiveram uma redução significativa do fluxo salivar estimulado de parótidacomparado com ambos os grupos de hipertensos e normotensos. | Uma solução de citrato de 2% aplicada ao dorso da língua foi usada para a estimular o fluxo salivar de parótida. | HCTZ reduz o fluxo salivar estimulado de parótida em indivíduos com a pressão arterial controlada.  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Autor (es),** **Data e local** | **Título** | **Delineamento****da Pesquisa** | **Tipo de** **Participantes****(amostras)** | **Critérios de****Inclusão** | **Critérios de****Exclusão** | **Resultados da** **Pesquisa** | **Testes envolvidos** | **Conclusão da Pesquisa** |
| Prasanthi B, Kannan N, Patil R.2014*AndhraPradesh, India.* | Efeito dos diuréticos no fluxo salivar, Composição e estado de saúde oral: estudo clínico-bioquímico. (57) | Estudo Observacional Transversal do tipo Caso-controle-Avaliaram o efeito de diuréticos na saúde oral em relação ao fluxo salivar (SFR) estimulado (U) e não-estimulado (S), pH, capacidade tampão, conteúdo de proteína total, várias concentrações de ions e lesões da mucosa oral. | 100 participantes- Grupo controle: 50 indivíduos saudáveis (23 homens e 27 mulheres). -Grupo caso: 50 indivíduos (27 homens, 23 mulheres) estavam em uso de medicação diurética.  | Indivíduos adultos de ambos os sexos que apresentavam Insuficiência Cardíaca Congestiva e Insuficiência Renal Crônica e que estavam recebendo qualquer diurético mínimo de 2 semanas a 3 meses continuamente.  | Uso de anti-histamínicos, antissialogogos,simpaticomiméticos e psiquiátricos.Condições sistêmicas que influenciam na glândula salivar, como *diabetes mellitus*, radioterapia e quimioterapia de cabeça pescoço nos últimos 3 meses.  | O valor P foi significativo para alterações da SFR / U (P <0,001), SFR / S (P <0,001), pH (P <0,001), a concentração de Na+ (P <0,001), capacidade tampão (P <0,001) e significância moderada para concentração de Cl- (P <0,01) foram encontrados. Alterações de proteína total (P = 0,14) e as concentrações de K + (P = 0,65) não foram estatisticamente significativas. A alta prevalência de cárie (P <0,01), condição periodontal (P <0,001) e lesões nas mucosas (P <0,01). Os pacientes que usam diuréticos têm SFR diminuído, pH, capacidade tampão e Na+ e concentração Cl-, enquanto a concentração de K+ e proteína total foram inalterado em comparação com o grupo controleOs participantes em uso de diuréticos têm uma maior prevalência de xerostomia, periodontite, cáries dentárias e lesões nas mucosas, quando comparado com o que nos indivíduos do grupo controle. | PH salivar foi medido utilizando pHmetro. Capacidade tampão foi medido utilizando a técnica de Aranha. Concentração Salivar Na+, K+ e Cl – pelo analisador de electrólito CORNLEY ACCULYTE-3P. Proteína total da saliva foi medido com espectrofotômetro. Cárie Dentária e condição periodontal foram medidos usando Índice CPOD e Índice periodontal de Russell.  | A medicação diurética reduz significativamente o SFRs( induzindo a xerostomia) e altera a composição salivar que pode ter um impacto sobre a incidência de cárie dentária, doenças periodontais e formação de lesão da mucosa. |
| Van Hooff, Van Baak, Schols,K. Rahn H1984*University of Limburg, Maastricht, The Netherlands* | Estudos do fluxo salivar em hipertensão limítrofe: efeitos dosfármacos que atuam sobre as estruturas inervados pelo autonômicasistema nervoso(58) | -Estudo observacional transversal para determinação da pressão arterial, da frequência cardíaca e do fluxo salivar. -Ensaio Clínico Randomizado para intervenções com fármacos que atuam sobre o sistema nervoso autônomo.  | 42 homens não hospitalizados. - Intervenção A (injeção de propranolol 1mge após 5 min- 4mg) em 8 indivíduos normotensos (NT) e 5 indivíduos com Hipertensão Limítrofe (BHT). Intervenção B (injeção de fentolamina1 e 4mg) e 8 ind. NT e 5 ind. BHT. Intervenção C (injeção de atropina 0,5 e 1mg) 5NT e 5BHT. Intervenção C (injeção de Neostigmina 25, 37,5 e 50pg) 6NT e 6BHT.  | Homens com idade entre 22 e 34 anos. Aqueles cuja pressão arterial(PA) foi <140/90mmHgforam considerados normotensos (NT). Aqueles com PA <160/100 mmHg foram classificados como hipertensos limítrofe (BHT). Por meio deste processo de seleção, 23 eram NT e 19 BHT foram escolhidos para participarem.  | Hipertensão Secundária  | A produção de saliva não-estimulada foi menor em pré-hipertensos do que em normotensos. Os níveis de catecolaminas no plasma foramsimilar em ambos os grupos. Injeções intravenosas(IV) de propranolol efentolamina não aumentaram a secreção de saliva no grupo de hipertensos limítrofes. A atropina causou uma secreção diminuída em todos os grupos. Neostigmina (IV)aumentou dose-dependente do fluxo salivar. A intervenção com a neostigmina demonstrou claramente que as glândulas salivares em indivíduos pré-hipertensos são capazes de aumentar a produção de saliva após estimulação por um agente parasimpatomimético.  | Secreção salivar foi medido após 15 minde posição supina pelo método descritopor*Dollery*et al. (com algodão hidrófilo). A pressão arterial e a frequência cardíaca também foram registradas após 30 min das medições da secreção de saliva, com dispositivo automático (*Dinamap, Applied**Medical Research Corporation*, Tampa, U.S.A.)Catecolaminas plasmáticas foram medidos por um ensaio radioenzimático.  | Os resultados do estudo apoiam a hipótesede que em indivíduos com hipertensão limítrofe, ocorre influência parassimpática sobre as glândulas e há redução da secreção salivar.  |
| **Autor (es),** **Data e local** | **Título** | **Delineamento****da Pesquisa** | **Tipo de** **Participantes****(amostras)** | **Critérios de****Inclusão** | **Critérios de****Exclusão** | **Resultados da** **Pesquisa** | **Testes envolvidos** | **Conclusão da Pesquisa** |
| De Matos LF, Pereira SM, Kaminagakura E, Marques LS, Pereira CV, van der Bilt A, Pereira LJ.2010ClinicalDentistryDepartment, Vale do Rio Verde University - UNINCOR, Três Corações, MG, Brazil. | Relações entre a ingestão de beta-bloqueadores e ansiolíticos na secreção salivar, performance mastigatória e percepção gustativa.(59) | Estudo Observacional, transversal do tipo Caso-controle-Avaliaram o fluxo salivar de ind. Recebendo beta-bloqueadores e benzodiazepínicos,a performance mastigatória e a percepção gustativa.  | 60 Participantes. 30 homens e 30 mulheres. -Grupo 1: 20 ind. Sem medicação (38,9±4,7anos).-Grupo2: 20 Ind. Em uso contínuo de β-bloqueadores (40,1±3,2 anos).- Grupo 3: 20 ind. Em uso contínuo de benzodiazepínicos (41,3±5,1 anos). | - Uso contínuo de tais classes de medicamentos por pelo menos 6 meses interruptos antes da pesquisa.  | Uso concomitante a outras drogas | Fluxo Salivar não-estimulado:Grupo 1: 0,62±0,21Grupo 2: 0,32±0,22Grupo 3:0,42±0,30Fluxo Salivar Estimulado:Grupo 1:1,01±0,31Grupo 2: 0,91±0,43Grupo 3: 0,86±0,38- Diferenças significativas entre grupo 1 e 2 para fluxo salivar não estimulado com p<0,05.- índice CPODGrupo1: 7,2±3,8Grupo2: 8,8±5,6Grupo3: 7,9±5,4-Diferenças significativas entre os grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1 para índice CPOD: p,0,05.  | Coleta de saliva entre as 14:00 e 16:00hs. -Uso de amostras duplas.-Método de cuspir em copo plástico por 5 min para determinação de Fluxo Salivar não-estimulado.- Método de mascar um pedaço (4cm/1cm) de goma de isolamento por 5 min para determinação do fluxo salivar estimulado. - Avaliação de Saúde Oral pelo índicede dentes cariados, perdidos e obturados. | O uso de β-bloqueadores reduz o fluxo salivar não-estimulado e aumenta o índice CPOD.  |
| Fanini D1, Poglio M, Marci MC, Iovinelli G, Antenucci F.1998Corso diLaurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Insegnamentodi Farmacologia, Universitàdegli Studi, L'Aquila. | Pré-medicação oral com clonidina como uma alternativa na prática odontológica: efeitos sobre o limiar de dor, pressão sanguínea e o fluxo salivar (60) | Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo | 40 pacientes, receberam placebo (n = 20) ou 150 microgramas de clonidina por via oral (n = 20 ) 90 min antes da hora prevista para a indução da anestesia local.  | Voluntários com idades entre 16-64 anos, submetidos a procedimentos conservadores,protéticos ou cirurgia dental.  | Indivíduos recebendo qualquer medicação ou condição de saúde xerostômica. | A clonidinaproduziu uma redução significativa do fluxo salivar (p <0,001) e sedação (p <0,001), bem como diferença significativa na pontuação de dor no pós-operatório (p <0,05) em comparação com o placebo. A xerostomia persistiu no pós-operatório em pacientes pré-medicados com clonidina, em comparação com aqueles que receberam o placebo (p <0,01). A pressão arterial sistólica diminuiu significativamente apenas após 120 (p <0,01) e de 150 min (p <0,001) após pré-tratamento clonidina, mas nenhum dos pacientes foram tratados por hipotensão. 55% dos pacientes tratados clonidina avaliaram positivamente a experiência. | Um observador cego registrou: fluxo salivar, pressão arterial sistólica e diastólica a cada 30 min com duração de 2-3 horas, bem como o grau de dor e intra- sedação e pós-operatório. | Uma dose de 150 µg de clonidina V.O 90 min. antes da cirurgia, é uma pré-medicação eficaz em odontologia, sem causar depressão hemodinâmica e sedação excessiva e confirmando que a via oral tem melhor aceite pelo voluntário.  |

Fonte:

**DISCUSSÃO**

Esta busca sistemática encontrou oito artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade. Sendo que dois dos artigos que avaliaram o uso de anti-hipertensivos (53) (55), concluíram que os anti-hipertensivos diminuem o fluxo salivar e pioram a saúde oral de hipertensos ( ambos com p<0,05). Contrariando estes estudos, Kagawa e col. (54) afirmaram que não houve correlação do uso de anti-hipertensivos com a diminuição do fluxo salivar. Entretanto, todos foram unânimes ao afirmarem que hipertensos e indivíduos recebendo anti-hipertensivos possuem uma pior saúde oral.

Pode-se entender que as alterações orais relacionadas à hipossalivação podem prejudicar a saúde oral de indivíduos hipertensos e recebendo anti-hipertensivos. Já que neste estudo de Kagawa, o grupo de casos foi composto por apenas 27 participantes, sendo que segundo Yi Yang & West-Strum (2013) (55), são necessários no mínimo 40 participantes por grupo, para assim gerar resultados com eficácia significativamente comprovada. Isso permite desprezar os resultados apresentados por estes autores.

No estudo realizado por Nonzee e col. (2012) (53), além de determinarem o P *value*, que por si só, já demonstra que se podem desprezar os erros aleatórios, pois são suficientemente baixos e assim podem determinar o grau de significância da correlação entre o uso de anti-hipertensivos e a diminuição do fluxo salivar. Este estudo também determinou o *Oddsratio* (razão de chances) com o valor de 6,8, ou seja, pacientes que usam anti-hipertensivos tem 6,8 vezes mais chances de terem diminuição do fluxo salivar em relação aos que não fazem o uso de tais medicações.

Porém estes resultados não isentam tal estudo de apresentar viés de confusão. Estes vieses são problemas de especial importância em estudos observacionais, onde os desfechos podem ser afetados por variáveis confundidoras (9). Neste caso, pode haver confusão com qual anti-hipertensivo pode afetar com maior amplitude o fluxo salivar já que não há especificação do anti-hipertensivo em uso pelo participante da pesquisa.

Essas drogas causam hipossalivação porque têm como mecanismo de ação a redução do fluxo simpático de várias formas, inibindo a recaptação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), diminuindo a neurotransmissão adrenérgica ou diminuindo a resposta ao estímulo simpático. Desta forma, o efeito causado nestes receptores é a diminuição do estímulo secretor das glândulas salivares (61)

Baseado nisso, se fazem relevantes estudos que avaliam o efeito sobre o fluxo salivar induzido por cada representante das diversas classes que compõem os anti-hipertensivos. Nesta revisão foram encontrados dois estudos que avaliaram o efeito de diuréticos (56) (57), ambos concluíram que estes fármacos diminuem significativamente o fluxo salivar e pioram a saúde oral dos indivíduos.

O mecanismo exato que explica a interação química entre diuréticos tiazídicos e transportadores moleculares salivares é desconhecido. Entretanto, sabe-se que as benzotiazidas inibem as propriedades diuréticas da anidrase carbônica. Já que 50mg de HCTZ (hidroclorotiazida) diminui 6 litros aproximadamente do volume cardiovascular. Fato que sugere o bloqueio da formação intracelular de HCO-3, reduzindo a secreção salivar deste eletrólito e também o volume salivar (10). E isso afeta principalmente o fluxo salivar estimulado. O que pode ser confirmado pelo estudo de Streckfus e col. (1994) que demonstrou que a HCTZ diminui significativamente o fluxo salivar estimulado com 2% de citrato das glândulas parótidas.

Nos dois estudos que avaliaram o uso de β-bloqueadores (7) (6), os autores concluíram que estes fármacos diminuem ou não aumentam o fluxo salivar, respectivamente, além de aumentar o Índice CPOD de hipertensos recebendo tal classe. O mecanismo desta correlação está relacionado com a redução da ativação simpática sobre o fluxo salivar. Já que a redução da neurotransmissão adrenérgica pelas catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) induz a uma menor secreção de proteínas pelas células acinares ativadas por receptores β-1 adrenérgicos. Fato este confirmado por Mandel e Kats (1968) que demonstraram os efeitos de β-bloqueadores na secreção salivar e assim no teor de proteínas totais e na atividade da α-amilase salivar (11).

Por fim, no ensaio clínico para clonidina (60) houve a conclusão de que este fármaco diminui significativamente o fluxo salivar, mas não abordou se houve uma pior saúde oral. O mecanismo desta correlação, está na inibição do fluxo simpático, por meio da ligação da clonidina aos receptores α-2 adrenérgicos, causando um feed-back negativo e assim diminuindo o teor protéico e o fluxo salivar.

Em uma visão mais abrangente, Sreebny e Schawartz, 1997, afirmaram que quaisquer drogas que inibam a ligação da acetilcolina aos receptores de membrana das células acinares, ou que perturbem as vias de transporte de íons, afetam adversamente a qualidade e a quantidade da produção salivar. Estes medicamentos incluem os anti-hipertensivos como alfa e beta- bloqueadores, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, porém não foram encontrados estudos clínicos que confirmem a relação com fluxo salivar destas duas últimas classes.

Em relação à hipertensão, um estudo afirmou que esta doença diminui o fluxo salivar não estimulado (57), porém não afeta o fluxo estimulado. Corroborando para este fato, Van Hoof e col. (58) afirmaram que a produção de saliva não estimulada foi menor em pré-hipertensos do que em normotensos. Em contramão, Streckfus e col. (4) não mostraram diferenças significativas nas taxas de fluxo estimulado entre indivíduos hipertensos descontrolados e normotensos. Entretanto o número amostral foi baixo (n=10) não sendo possível retirar conclusões de tal fato. Em consentimento a este estudo, Kagawa e col. (2013) afirmaram que nem a hipertensão e nem os anti-hipertensivos afetam o fluxo salivar de hipertensos (54), e também foi realizado em baixo número amostral (n=27).

Estes artigos sugerem que a hipertensão afeta o fluxo salivar não estimulado, porém não afeta o fluxo salivar estimulado. Isto pode ser explicado pelo fato da hipertensão influenciar tanto no sistema nervoso simpático como no parassimpático. No primeiro por aumentar o teor de proteínas salivares e no segundo por reduzir o volume salivar (12). As postulações disponibilizadas nessa seção permitem assegurar a relação entre as alterações orais da cavidade oral com a hipertensão arterial. Pois a hipertensão é a doença sistêmica de maior prevalência (20%) dos pacientes com doença periodontal.

As limitações da presente revisão incluem o baixo número de artigos potencialmente elegíveis e que estavam disponíveis na literatura científica. Houve também uma impossibilidade de realização de metanálises, devido à desigualdade das metodologias para medição do fluxo salivar realizadas nos estudos.

Assim, esta pesquisa evidencia a necessidade de estudos longitudinais, que são os melhores delineamentos para determinação de exposição (uso de anti-hipertensivos) e desfechos (alterações no fluxo salivar e pior saúde oral).

**CONCLUSÃO**

Com esta revisão sistemática, pode-se concluir que os anti-hipertensivos induzem a uma diminuição do fluxo salivar e assim pioram a saúde oral de hipertensos. E que os anti-hipertensivos mais implicados nestas alterações são os diuréticos, os β-bloqueadores e os α-2 agonistas adrenérgicos. Sendo que não foram encontrados na literatura, estudos que avaliam o efeito de outros anti-hipertensivos que avaliaram esta correlação. Já em relação à hipertensão arterial, pode-se concluir que esta doença afeta negativamente o fluxo salivar não estimulado devido à atuação tanto no sistema nervoso autônomo simpático como parassimpático. Salienta-se pela necessidade de mais estudos clínicos e com delineamentos longitudinais que correlacionem a hipertensão e o uso de cada um dos anti-hipertensivos a uma pior saúde oral de hipertensos.

**ABSTRACT**

There was developed a systematic review of anti-hypertensives that induce salivary flow and worsen oral health of the hypertensive.There were used cross-sectional and interventional studies, articles were reviewed, evaluated and summarized in an index. There were used published documents since 1984 from data basis such as *PubMed* and *Scielo*. Theresearch strategy used the search terms “anti-hypertensives AND salivary flow” and MeSH descriptors: “Anti-hypertensives AND salivary AND flow rate”.

223 studies were obtained, getting 8 articles that met the full inclusion criteria. There were valuated 886 individuals, 528 were considered as control and 362 as cases. Three studies evaluated changes in salivary flow by the anti-hypertensives class, two by the use of hydrochlorothiazide, two by beta-blockers and one for clonidine. Diuretics and beta-blockers are the most commonly implicated classes in salivary flow reduction.

Anti-hypertensives reduce salivary flow and thus worsen the oral health of hypertensive, because 2of three studies on the anti-hypertensive class concluded that there was a reduction in salivary flow.

**Keywords**: Salivary flow, anti-hypertensives, oral health

**REFERÊNCIAS**

1 Sociedade brasileira de hipertensão. VI Diretriz brasileira de hipertensão. Rev Bras Hipertens**.** [períodico da internet] 2010; [acesso em 23 out. 2015];13(1):1-66.Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\_hipertensao associados.pdf

2 Borelli  FAO,MárcioGdeS ,Oswaldo PJr, Eduardo P, Carolina G,Antonio C, Leda L,  et al. Hipertensão arterial no idoso: importância em se tratar. Rev Bras Hipertens,[periódico na internet] 2008;[acesso em 24 out.2015];15(4)236-239.Disponível em:http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-4/18-caso-clinico%20.pdf

3  PerrottiTC,JoséCF, CarlosAU, ClineudeMAF ,Roberto DM,et al. Tratamento farmacológico da hipertensão no idoso. Rev Bras Hipertens,[periódico na internet]2007;[acesso em 20 jan.2016];14(1)37-41.Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-1/10-tratamento-farmacologico.pdf

4 Little J.W., Min M. The impact on dentistry of recent advances in the management o hypertension.[períodico de jornal]J ORAL SURG.[acessoem 23 Out.2015] 90(5). 591-9,  2005. Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077382>

5 AtallahAN,CastroAA. Revisão sistemática e metanálise. in.evidências para melhores decisões clínicas.Lemos-Editorial,[periódico na internet]1998;[acesso em 20 jan.2016];Disponível em:http://www.epm.br/cochrane/bestevidence.htm

6 Richardson J,TjoelkerR,Beyond the Central Line-Associated Bloodstream Ifection Bundle-The Value of the Clinical Nurse Specialist in Continuing Evidence.Based Practice Chages.Chin Nurse Spect,Philadelphia[periódicona internet]2012;[acessoem 15 Jun.2016];26(4)205-211.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678186

7 MageeDJ,Systematicreviews (meta-analysis) andfunctionaloutcomemeasures (apostila).Developmental Editor;B.Aindow,1998.

8 RabelloCCP, Pierin AMG, Mion JDO,Conhecimento de profissionais da área da saúde sobre a medida da pressão arterial.RevEscEnferm USP,[periódico de revista] 2004;[acesso em Jan.2016];38(2):127-34.Disponível em:http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v38n2/02.pdf

9 AraujoAGS.Redes neurais na determinação de Hipertensão arterial crônica e Doença periodontal usando metabólitos salivares como indicadores.Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro.Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica,COPPE,[periódico na internet] 2014;[acesso em 23 Out.2015].Diponível em: <http://www.pee.ufrj.br/teses/textocompleto/2014092602.pdf

10 MicheliniL.Regulação neuro-humoral da pressão arterial.In:Ayres M.M. Fisiologia.Rio de Janeiro:[Guanabara Koogan];1998;(3)473–488.Disponível em:http://www.efdeportes.com/efd154/pressao-arterial-uma-breve-revisao.htm

11 IrigoyenMC,consolim-colombo FM,KriegerEM.Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. RevBrasHipertens.[periódico na internet]2001;[acesso em 24 Out.2015];(8)55-62, 2001. Disponível em:<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/007.pdf

12 PoulE,Petersen,World HOG, Switzerland, World Health Organization global

policy for improvement of oral health – World Health Assembly,[periódicona internet]2008;[acessoem 10 Abr.2016](58)115-121.Disponível em:

http://www.who.int/oral\_health/publications/IDJ\_June\_08.pdf

13 PreethaA,BanerjeeR.Comparisonof artificial saliva substitutes. TrendsBiomaterArtifOrgans,[periódico na internet]2005;[acesso em 17 Dez.2015]18(2)178-186.Disponível em:http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

14 Chambers MS,RosenthalDI,WeberRS.Radiation-induced xerostomia. Head &Neck[peródico na internet]2007;[acesso em 20 Dez.2015]58-63.Disponível em: http://docplayer.com.br/5893891-Xerostomia-e-producao-de-saliva-artificial-na-doenca-oncologica.html

15 LailaHN,KeithJC,MenU,HelenM,PaulD,Veith DC.A review of the salivary proteome and peptidome and saliva-derived peptide therapeutics. Int J Pept Res Ther[periódico na internet]2007;[acesso em 18 Dez.2015](13)547-564.Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/227002873\_A\_Review\_of\_the\_Salivary\_Proteome\_and\_Peptidome\_and\_Saliva-derived\_Peptide\_Therapeutics

16 TschoppeP,WolfO,Eichhorn,MartinsP,KielbassaAM.Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin in situ. BMC Oral Health,[periódico na internet]2011;[acesso em 01 Fev.2016]11(13)1-12. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477333

17 MoulySJ,OrlerJB,TilletY,CoudertAC,OberliF,PreshawP,etalii.Efficacy of a new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia. J ClinPsychopharmacol,[periódico na internet]2007;[acesso em 10 Jan.2016] 27(5)437-443.Disponivel em :http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873673

18 DostF,FarahCS.Stimulatingthediscussionon saliva substitutes: a clinicalperspective.Australian Dental Journal,[periódico na internet]2013;[acesso 02 Abr.2016](58)11-17.Disponível em:http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

19 HanningS,MotoiL,MedlecohN,SwindellsS.Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia – viscoelastic properties. InternationalJournalofPharmaceutics,[periódico na internet]2013;[acesso em 10 Fev.2016];(456)560-568.Disponível em https://www.researchgate.net/publication/256075750

20 FemianoF,RulloR,diSpiritoF,LanzaA,FestaVM,Cirillo N.A comparison of salivar substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod,[períodico na internet]2011;[acesso em 30 Out.2015]112(1)15-20.Disponivel em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507689

21 Feio M,SapetaP.Xerostomia em cuidados paliativos. Acta MedPort,[periódico na internet]2005;[acesso em 03 Jan.2016](18)459-466.Disponível em:http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

22 DostF,FarahCS.Stimulatingthediscussionon saliva substitutes: a clinicalperspective.Australian Dental Journal,[periódico na internet]2013;[acesso 02 Abr.2016](58)11-17.Disponível em:http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

23 HopcraftMS,Tan C Xerostomia: an update for clinicians. Australian Dental Journal,[periódico na internet] 2010;[acesso em 9 Jan.2016](55)238-244. Disponível em:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x/full

24 BasconesA,TenovuoJ,ShipJ,TurnerM,Mac-VeighI,López-Ibor JM.Conclusionesdelsimposium 2007 de laSociedadEspañola de Medicina Oral sobre “Xerostomia. Síndrome de boca seca. Boca ardiente”. Avances enOdontoestomatologia,[periódico na internet]2007;[acesso em 10 Dez.2015]23(3)119-126.Disponível em:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0213-12852007000300002

25 DonatFJ,JordáLM,MihiVM.Tratamiento de la boca seca: puesta al día. MedOral,[periódico na internet]2004;[acesso em 21 Dez.2015](9)273-279. Disponível em:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1698-44472004000400001

26 Valicena M.Escalona LA.Manejoterapeúticodel paciente conxerostomía. ActaOdontológicaVenezolana,[periódico na internet]2001;[acesso em 10 Out.2015] 39(1)1-22.Disponível em: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2001/1/manejo\_terapeutico\_paciente\_xerostomia.asp

27 DaviesA,BaggJ,LavertyD,SweeneyP,FilbetM,NewboldK.Salivary gland dysfunction (‘dry mouth’) in patients with cancer: a consensus statement. EuropeanJournalofCancerCare,[periódico na internet]2010;[acesso em 6 Març.2016](19)172-177.Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2354.2009.01081.x/abstract

28 NapeñasJJ,BrennamMT,FoxPC.Diagnosis and tratment of xerostomia (dry mouth). Odontology,[periódico na internet] 2009;(97)76-83.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639449

29 ValicenaM.Escalona LA.Manejoterapeúticodel paciente conxerostomía. ActaOdontológicaVenezolana,[periódico na internet]2001;[acesso em 10 Out.2015] 39(1)1-22.Disponível em: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2001/1/manejo\_terapeutico\_paciente\_xerostomia.asp

30 ShigeyamaC,AnsaiT,SohI,YoshidaA,HamasakiT,KakinokiY.Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod[periódico na internet]2008[acesso em 07 Out.2015]106(6)833-9.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755621

31 GloreRJ,Spiteri-StainesK,Paleri V.A patient with dry mouth. ClinicalOtolaryngology,[periódico na internet]2009;[acesso em 09 Nov.2015];(34)358-363.Disponível em:  http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

32 Meyer-LueckelH,ChatzidakisAJ,KielbassaAM.Effect of various calcium/phosphates retios of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on mineral loss of bovine enamel in vitro. JournalofDentistry,[periódico na internet] 2007;[acesso em 01 Dez.2015];(35)851-857.Disponível em:  http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

33 VisvanathanV,NixP.Managing the patient presenting with xerostomia: a review. Int J ClinPract,[periódico na internet] 2010;[acesso em 12 Fev.2016];64(3)404-407.Disponivel  em:http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4861/1/PPG\_23440.pdf

34 PhilipC,FoxDDS.Xerostomia:recognition and management. American Dental HygienistsAssociation,[periódico na internet]2008;[acesso em 10 Jan.2016];1-7.Disponível em:https://adha.cdeworld.com/courses/20008

35 JarosławK MałgorzataW,HannaN,PiotrM,TomaszK.Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – evidence based up to 2013. OtolaryngologiaPolska,[periódico na internet]2014;[acesso em 11 Jan.2016];(68)1-14.Disponível em:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030665713001741

36  JensenSB ,Pedersen AM,VissinkA,AndersenE,BrownCG,Davies AN.A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. SupportCareCancer,[periódico na internet]2010;[acesso em 20 Fev.2016];(18)1039-1060.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237805

37 BrimhallJ,JhaveriMA,YepesJF.Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. SpecCareDentist,[periódico na internet]2013;[acesso em 08 Març.2016];33(3)123-127.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600983

38JiménezEG,CorderoMJA,BarrilaoRG,FernándezMT,López PAG,FerreJÁ.Xerostomia: diagnóstico y manejo clínico. RevClínMedFam,[periódico na internet]2009;[acessoem 01 Nov.2015]2(6)300-304.Disponível em:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1699-695X2009000100009

39 CoimbraF.Xerostomia-etiologia e tratamento. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial,[periódico na internet]2009;[acesso em 10 Dez.2015];50(3)159-164.Disponível em:http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-estomatologia-medicina-dentaria-e-cirurgia-maxilofacial-330/artigo/xerostomia-etiologia-e-tratamento-S1646289009701177

40 EvesonJW.XerostomiaPeriodontology2000,[periódico na internet] 2008;[acesso em 8 Fev.2016](48)85-91.Disponível em:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.2008.00263.x/abstract

41 MeseH,MatsuoR.Salivary secretion, taste and hyposalivation. Journalof Oral Rehabilitation,[periódico na internet] 2007;[acesso em 07 Abr.2016];(34)711-723.Diponível em :  http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2842.2007.01794.x/abstract

42 DonatFJ,JordáLM,MihiVM.Tratamiento de la boca seca: puesta al día. MedOral,[periódico na internet]2004;[acesso em 21 Dez.2015];(9)273-279. Disponível em:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1698-44472004000400001

43 SimõesA,PlateroMD,CamposL,AranhaAC,EduardoCdeP,NicolauJ.Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren’s syndrome: a case report. SpecCareDentist,[periódico na internet]2009;[acesso em 25 Jan.2016];29(3)134-137.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19938253

44 McMillanAS,TsangCS,WongMC,KamAY.Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. Oral Oncology,[periódico na internet];2006[acesso em 5 Fev.2016];(42)842-848.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455288

45 OhDJ,LeeJY,KimYK,KhoHS.Effects of carboxymethylcellulose (CMC)-based artificial saliva in patients with xerostomia. Int J Oral MaxillofacSurg,[periódico na internet]2008;[acesso em 10 Nov.2015];(37)1027-1031.Dispónivel em:  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640823

46 SilvestreFJ,MinguezMP,Suñe-Negre J M.Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. Med Oral Patol Oral CirBucal,[periódico na internet]2009;[acesso em 5 Jan.2016];14(1)8-11. Disponível em :http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114958

47 BrimhallJ,JhaveriMA,YepesJF.Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. SpecCareDentist,[periódico na internet]2013;[acesso em 08 Març.2016];33(3)123-127.Disponível em:  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600983

48 MatearDW,BarbaroJ.Effectiveness of saliva substitute products in the treatment of dry mouth in the elderly: a pilot study. The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health,[periódicona internet]2005;[acessoem 25 Jan.2016]125(1)35-41.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15712851

49 EliassonL,Birkhed, D,Carlén, A.Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. Archivesof Oral Biology,[periódico na internet]2009;[acesso em 6 Dez.2015](54)263-267. Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/23386946\_Feeling\_of\_dry\_mouth\_in\_relation\_to\_whole\_and\_minor\_gland\_saliva\_secretion\_rate

50 KałużnyJ,WierzbickaM,NogalaH,Milecki P KopećT.Radiotherapyinduced xerostomia: mechanisms, diagnostics, preventionandtreatment – evidencebasedupto 2013.OtolaryngologiaPolska,[periódico na internet]2014;[acesso em 5 Jan.2016](6801-14.Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484943

51 JensenSB,PedersenAM,Vissink A, Andersen E,BrownCG,Davies AN.A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. SupportCareCancer,[periódico na internet]2010;[acesso 9 Set.2015](18)1039-1060.Dispónivel em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237805

52 KarasekR,Theorell T.Healthywork:stress, productivity and the reconstruction of working life. New York: Basic Books,[peíodico na revista]1990;[acesso em 9 Jan.2016]

53 NonzeeV, Manopatanakul S, KhovidhunkitSO.Xerostomia, hyposalivationand oral microbiota in patientsusingantihypertensivemedications,[periódico na internet]2012;[acesso em 02 Abr.2016];95(1):96-104.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22379748

# 54 KagawaR,IkebeK,EnokiK,MuraiS,OkadaT,Matsuda K. InfluenceofhypertensiononpHof saliva in olderadults,[periódico na internet]2013;[acesso em 10 Fev.2016]19(5):525-9.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279167

55 StreckfusCF,WelshS,StrahlRC, IgA secretion decreased parotid an elderly black people taking anti-hypertensive drugs,[periodic na internet]2001;[acesso em 22 Abril.2016];22(5)210-1.Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/793224

# 56 StreckfusCF, WuAJ, ShipJA,BrownLJ.Stimulatedparotidsalivaryflow rates in normotensive, hypertensive, andhydrochlorothiazide-medicated,[periódico na internet]1994;[acesso em 29 Mar.2016];23(6):280-3.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7932248

# 57 PrasanthiB,KannanN,PatilandRR.Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study,[periódicona internet]2014;[acessoem 10 Mar.2016]4(4): 549–553.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160678/

# 58 HooffvanM,BaakvanMA,ScholsM,RahnKH.Studies of salivary flow in borderline hypertension: effects of drugs acting on structures innervated by the autonomic nervous system,[periódicona internet]1984;[acessoem 07 Abr.2016]66(5):599-604.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6705484

# 59 Matos deLF,PereiraSM,KaminagakuraE,MarquesLS,PereiraCV,Pereira LJ,Relationshipsof beta-blockersandanxiolyticsintakeandsalivarysecretion, masticatory performance andtasteperception,[periódico na internet]2010;[acesso em 10 Marc.2016];55(2):164-9.Disponível em:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018274

# 60 FaniniD, PoglioM, MarciMC, IovinellG, AntenucciF.Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. The effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow.[periodico na internet]1998;[acesso em 2 Abril.2016];47(9):453-64.Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9835755

61 MontenegroFLB,PereiraCMM,MarchiniL,NascimentoDFF,BrunettiRF.Efeitos colaterais bucais dos medicamentos em idosos: um ponto muito importante para discussão pela equipe interdisciplinar de cuidados em saúde. São Paulo:Anal do Meeting de Função Oral do Idoso,set.2004.[acesso em 23 Out.2015.Disponível em: <http://www.jornaldosite.com.br/arquivo/Odontogeriatria/10artigo35.pdf>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9835755

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter permitido que eu chegasse até aqui,por ter me dado forças nos momentos difíceis,e peço que hoje,derrame suas bênçãos nessa nova jornada que se inicia.

A todos que me acompanharam e acreditaram que essa conquista seria possível,principalmente minha família ,meu porto seguro.

Minha mãe Leuza,exemplo de mulher,sempre me dando forças e coragem para que eu seguisse esse caminho.

Meu pai Enivon,com todo carinho e apoio,sempre acreditou que meu sonho seria possível.

A minha orientadora Adriele,que sempre esteve presente com muita paciência e atenção,dedicando seu valioso tempo,para me orientar em cada passo desse trabalho.

Aos colegas,pelo companheirismo,risos,estudos e amizades que ficarão guardadas para sempre no fundo do meu coração.

A instituição Fpm,e cada professor que me acompanhou nesse longo período seus ensinamentos serão eternizados.

Enfim,agradeço a todos que me ajudaram e torceram para que eu chegasse até aqui.Um sonho tornando realidade,é um pequeno passo para uma longa jornada que á vida.