

## **XEROSTOMIA: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão**

### *Current concepts on aetiology, diagnosis and treatment of xerostomia. A review*

Rodrigo Aluizio Athayde Fávaro<sup>1</sup>

Thiago Nunes Ribeiro Ferreira<sup>2</sup>

Wilson Denis Martins<sup>3</sup>

#### **Resumo**

As doenças de glândulas salivares podem causar aumento de volume glandular, dor e xerostomia, entre outros sinais e sintomas. A xerostomia é o sintoma de longa duração mais comum na maioria dos pacientes afetados por doenças de glândulas salivares, particularmente na Síndrome de Sjogren e em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Geralmente, o manejo da xerostomia é feito por meio de substitutos da saliva, porém, outras modalidades de tratamento e controle, em potencial, estão em estudo. Algumas – particularmente os imunossupressores – são de interesse para a redução potencial do dano tissular às glândulas na síndrome de Sjogren, mas ainda de utilidade clínica limitada. Outras, particularmente a pilocarpina, são – ou têm potencial de ser – clinicamente úteis no estímulo da salivação, pela sua ação nos receptores adrenérgicos.

**Palavras-chave:** Glândulas salivares; Xerostomia; Terapêutica; Estomatologia.

#### **Abstract**

Salivary gland diseases rise to salivary gland pain, enlargement and prolonged xerostomia, the most common long-standing problem for the majority of affected patients. There are any causes of dry mouth, particularly Sjogren's syndrome and after radiotherapy of the head and neck region. Xerostomia is usually managed with saliva substitutes, but a large number of potential systemic therapies of long standing xerostomia now exist. Particularly the immuno suppressants are of fundamental interest for potential reduction of gland damage in Sjogren's syndrome, but yet are of limited clinical usefulness. Others, particularly pilocarpine, are or have the potential to be clinically useful in stimulating salivation by virtue of their action on cholinergic receptors.

**Keywords:** Salivary glands; Oral medicine; Xerostomia; Therapeutics.

<sup>1</sup> Cirurgião-Dentista. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

<sup>2</sup> Cirurgião-Dentista.

<sup>3</sup> Professor Doutor, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: w.denis@pucpr.br.

## **Introdução**

Xerostomia, ou sensação de boca seca, resulta de certas doenças ou pode ser efeito secundário de alguns medicamentos. As causas

incluem doenças das glândulas salivares, como a síndrome de Sjogren (SS), *diabetes melito*, radiação da cabeça e pescoço, quimioterapia (Tabela 1) e do uso de alguns medicamentos (Tabela 2).

## **Tabela 1 - Causas de xerostomia de longa duração**

---

Iatrogênicas:

- Drogas.
- Radiação local.
- Quimioterapia.
- Doença do enxerto X hospedeiro.

Doenças das glândulas salivares.

Síndrome de Sjogren.

Sarcoidose.

AIDS.

Hepatite C.

Cirrose biliar primária.

Fibrose cística.

Diabete melito.

Outras:

- Condições raras, como agenesia glandular.
  - Amiloidose.
  - Hemochromatose.
  - Granulomatose de Wegener.
- 

Fonte: Porter, Scully, Hegarty (23)

## **Tabela 2 - Drogas que podem causar xerostomia**

---

Ação simpaticomimética:

- Descongestionantes nasais.
- Broncodilatadores.
- Anfetaminas.
- Moderadores de apetite.

Ação anticolinérgica:

- Atropina.
- Antidepressivos tricíclicos.
- Anti-histamínicos.
- Antieméticos.
- Antipsicóticos.
- Inibidores da serotonina.

Outras drogas:

- Lítio.
  - Omeprazol.
  - Inibidores da protease.
  - Oxibutinina.
  - Disopiramida.
- 

Fonte: Porter, Scully, Hegarty (23)

Ocasionalmente, a xerostomia pode ser subjetiva, sem evidência de alteração do fluxo salivar. Nestes pacientes, a xerostomia pode estar associada a fatores psicológicos (1).

A produção diária média de saliva é de 500 ml/24 h, sendo que o fluxo salivar varia consideravelmente neste período, dependendo da demanda ou do estado psicológico do paciente. O fluxo não estimulado/repouso é de 0,3 ml/min, enquanto que o fluxo durante o sono é 0,1 ml/min. Durante a mastigação, há aumento para 4 a 5 l/min.

Em humanos, a saliva é sempre hipotônica com relação ao plasma, com menores concentrações de íons sódio e cloretos. Quanto maior o fluxo, maior a tonicidade da saliva. A secreção salivar é controlada pelo sistema nervoso autônomo. Porém, vários hormônios podem mudar a composição da saliva.

A saliva consiste de dois componentes, secretados por mecanismos independentes. Primeiro, um componente fluido, que contém íons, produzido principalmente por estimulação parassimpática; segundo, um componente protéico, produzido nas vesículas secretórias nos ácinos e também liberadas por estimulação simpática. A excitação dos nervos simpáticos ou parassimpáticos das glândulas estimula a secreção salivar, mas os efeitos dos nervos parassimpáticos são mais fortes e mais duradouros (2). O estímulo parassimpático produz saliva de baixa concentração de proteínas, enquanto o simpático produz pouca saliva, porém com alta concentração de proteínas, o que pode causar sensação de *secura bucal* (3).

### ***Etiologia da xerostomia de longa duração***

Existem vários fatores causais de xerostomia de longa duração (4). Porém, a indução por drogas é a causa mais comum.

#### ***Causas iatrogênicas***

A xerostomia é o efeito colateral bucal mais comum relacionado com drogas. Até o presente, a xerostomia tem sido relacionada com a ingestão de mais de 500 medicamentos. Em adição, os efeitos sinérgicos de drogas têm aumentado significativamente, principalmente em pacientes idosos, que tomam medicação múltipla (5). O principal mecanismo da xerostomia induzida

por drogas é a ação anticolinérgica ou simpaticomimética. As drogas implicadas com mais frequência são os antidepressivos tricíclicos, os anti-histamínicos, os benzodiazepínicos, os atropínicos e os betabloqueadores. Logo, a xerostomia é mais comum nos pacientes em tratamento de doenças mentais ou hipertensão.

Outras drogas podem originar *secura bucal* (Tabela 2). Algumas drogas recentes, como o omeprazol, inibidores da protease dos vírus HIV, tramadol e anti-histamínicos de nova geração podem causar xerostomia (5, 6). Geralmente, há uma relação temporal bem definida entre o início da medicação ou aumento de dose com o início da sensação de *secura bucal*. Entretanto, a causa pela qual a droga é ministrada também pode ser importante. Por exemplo, pacientes ansiosos ou deprimidos podem relatar sensação de boca seca mesmo na ausência de terapia medicamentosa, o que pode ser um fator complicador de diagnóstico.

#### ***Radiação***

O tecido das glândulas salivares é altamente susceptível a dano por radiação, sendo a parótida mais sensível (7, 8). Doses de 20 Gy (dose única) podem causar cessação do fluxo salivar de maneira permanente. Doses acima de 50 Gy causam disfunção severa. O tratamento do carcinoma normalmente exige a administração de 60 a 70 Gy, podendo levar a rápido declínio do fluxo salivar durante a primeira semana de radiação, com redução eventual de 95% na região. Após cinco semanas de irradiação, o fluxo virtualmente cessa e raramente recupera-se completamente. Tanto o fluxo estimulado como o de repouso são inibidos. Entretanto, ocorre hipertrofia compensatória das glândulas não irradiadas, após alguns meses até um ano, levando a um alívio da sensação de boca seca. Após um ano, porém, pode-se esperar pouca ou nenhuma melhora.

O grau de xerostomia depende, assim, da intensidade da exposição do tecido glandular à radiação, sendo que as glândulas parcialmente irradiadas apresentam fluxo salivar mais intenso do que as glândulas totalmente irradiadas (9). Radiação específica para tumores de glândulas salivares pode evitar o lado contralateral e, portanto, não causar xerostomia severa, enquanto que a irradiação da nasofaringe danifica ambas as glândulas parótidas, causando xerostomia severa.

Scully e Epstein (7) ensinam que o campo de irradiação usado no tratamento do câncer bucal normalmente deixa de fora pelo menos parte das glândulas parótidas, sendo então a xerostomia menos severa. Felizmente, as técnicas modernas de irradiação em cone restringem a incidência somente a um lado, o que preserva a função da glândula contralateral. Outras fontes de radiação, como o iodo radioativo usado no tratamento de doenças da tireóide, podem também causar lesões glandulares (10).

### **Quimioterapia**

Várias neoplasias malignas são tratadas com quimioterapia ou combinações de radiação e quimioterapia. Em estudo de 127 pacientes com câncer avançado, a xerostomia foi o 4.º sintoma mais relatado (78% dos pacientes). O grau de xerostomia foi relacionado com o número total de drogas quimioterápicas utilizadas. A xerostomia foi apontada como o terceiro sintoma mais perturbador, sendo sua severidade relacionada com desconforto bucal, disgeusia, disfagia e disfonia. As drogas usadas para tratar o câncer podem tornar a saliva mais espessa, causando sensação de boca seca (11).

### **Doença de enxerto X hospedeiro**

A xerostomia é complicação bem conhecida da doença crônica de enxerto X hospedeiro (12, 13). Ocorre diminuição significativa do fluxo salivar das parótidas, correlacionado com achados microscópicos (fibroses glandulares) e alterações na composição química da saliva (diminuição das concentrações de

Na iônico e aumento de K iônico). O epitélio escamoso da mucosa bucal e o epitélio das glândulas salivares são afetados precocemente no decurso da doença (14), porém as lesões das glândulas salivares maiores ocorre mais tarde, sendo o alvo da destruição possivelmente os receptores muscarínicos (transportadores de água) ou íons de Ca.

### **Doenças das glândulas salivares**

#### **Síndrome de Sjogren**

A síndrome de Sjogren (SS) é doença crônica, multissistêmica, imunomediada, caracterizada por inflamação das glândulas exócrinas, causando sintomas clínicos de secura, principalmente de olhos e boca, os quais podem ser severos e debilitantes (15). Pode ser classificada como SS primária, onde ocorrem sintomas e sinais que afetam somente os olhos e a boca, ou em SS secundária, na qual ocorre xerostomia, xeroftalmia e desordens associadas do tecido conjuntivo – mais frequentemente artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico. Esta classificação é possivelmente muito simplista, pois muitos pacientes com SS primária apresentam um espectro de outras doenças sistêmicas, frequentemente auto-imunes (16).

A síndrome de Sjogren é a segunda doença mais comum do tecido conjuntivo. Os sintomas de xerostomia e xeroftalmia são causados por infiltração linfocítica severa nas glândulas salivares e lacrimais (17). As manifestações clínicas da SS são apresentadas na (Tabela 3).

**Tabela 3** - Manifestações clínicas da síndrome de Sjogren

---

Fadiga; anemia normocítica.
<i>Sicca complex</i> : olhos e boca secos.
Aumento de volume das glândulas salivares.
Artrite reumatóide ou outra doença conjuntiva.
Púrpura não trombocitopênica; hiperglobulinemia; vasculite.
Acidose tubular renal ou outra doença tubular.
Neuropatia ou polineuropatia.
Doenças do sistema nervoso central.
Doenças crônicas hepáticas.
Doenças crônicas pulmonares.
Linfomas.
Macroglobulinemia.

---

Fonte: Porter, Scully, Hegarty (23)

## Tabela 4 - Classificação da síndrome de Sjogren (21) (Vitali)

1. Sintomas oculares – resposta positiva a pelo menos uma das questões:
  - a. Secura ocular diária e persistente há mais de três meses?
  - b. Sensação de “areia” nos olhos?
  - c. Uso de substitutos de lágrima pelo menos três vezes ao dia?
 Sintomas bucais:
  - d. Sensação diária de boca seca há mais de três meses?
  - e. Inchaços de glândulas salivares com frequência?
  - f. Ingestão de líquidos com frequência para ajudar na alimentação?
2. Sinais oculares – evidência objetiva de comprometimento ocular, com resultados positivos a pelo menos um dos testes oftalmológicos:
  - a. Teste de Schirmer, sem anestesia.
  - b. Escore de Rose ou outra escala de secura ocular.
3. Microscopia: glândulas salivares menores, presença de sialoadenite linfocítica, avaliada por patologista experiente, com escore focal >1, definido como o número de focos linfocíticos contendo mais de 50 linfócitos por 4 mm<sup>3</sup> de tecido glandular, adjacentes a ácinos mucosos normais.
4. Comprometimento de glândulas salivares – demonstrado pelo menos por um dos testes:
  - a. Fluxo salivar não estimulado (<1,5 ml em 15 min).
  - b. Sialografia da parótida, mostrando presença de sialectasias difusas (padrão pontuado, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução ductal.
  - c. Cintilografia salivar mostrando captação demorada, concentração reduzida e/ou excreção demorada do marcador.
5. Anticorpos – presença de um ou ambos anticorpos no soro:
  - a. Anticorpos para antígenos Ro (SSA).
  - b. Anticorpos para antígenos Loa (SSB).

### Regras revisadas para classificação

#### Para SS primária:

Em pacientes sem qualquer doença associada, a SS primária pode ser definida:

- a. Presença de quatro dos acima mencionados seis itens, indicativo de SS primária.
- b. Presença de três dos quatro critérios objetivos 3, 4, 5 ou 6.
- c. O procedimento de classificação representa um método alternativo válido para classificação, embora deva ser usado mais frequentemente em estudos clínico-epidemiológicos.

#### Para SS secundária:

Em pacientes com potenciais doenças associadas (outras doenças conjuntivas bem definidas), a presença dos itens 1 ou 2, mais quaisquer entre os itens 3, 4, 5, pode ser indicativa de SS secundária.

#### Critérios de exclusão:

Tratamento anterior por irradiação de cabeça e pescoço.

Infecção por Hepatite C.

AIDS.

Linfoma preexistente.

Sarcoidose.

Doença de enxerto X hospedeiro.

Uso de drogas anticolinérgicas.

Recentemente, os critérios internacionais aceitos para diagnóstico da síndrome de Sjogren foram modificados (Tabela 4). Em adição aos sintomas subjetivos (olhos e boca seca), os seguintes aspectos objetivos devem ser observados:

- Sinais oculares de secura, medidos por testes específicos oftalmológicos (teste de Schirmer).
- Microscopia – sialoadenite focal.
- Infiltrações correspondentes a alterações não específicas são confundidas com frequência com a infiltração linfocítica característica da síndrome de Sjogren, especialmente se a biópsia foi de glândulas salivares menores e os espécimes examinados por observadores inexperientes (18).
- Comprometimento das glândulas demonstrado por cintilografia, sialografia de parótida ou fluxo salivar não estimulado.
- Auto-anticorpos demonstrados por exames específicos (19). Os problemas do diagnóstico por estes exames ocorrem pela presença de anticorpos antinucleares “positivos” em alta porcentagem da população em geral.

Até o presente, nenhum fator ambiental isolado foi detectado na maioria dos pacientes com a síndrome de Sjogren. Possível etiologia viral tem sido sugerida com frequência e alguns gatilhos virais têm sido propostos, incluindo-se o vírus Epstein-Barr, o da hepatite C e o retrovírus humano 5 (19). Todos estes vírus não têm sido totalmente descartados na etiologia da SS.

### **Sarcoidose**

A sarcoidose crônica pode causar xerostomia (20) e aumento das glândulas salivares em até 9% dos pacientes afetados, ocorrendo com frequência como parte da síndrome de Heerford (21). Recente estudo demonstrou que os graus de xerostomia e xeroftalmia são semelhantes entre grupos de pacientes com SS e grupos com sarcoidose, onde o aumento de volume parotídeo foi marcante na sarcoidose (20). Pacientes com sarcoidose têm principalmente envolvimento pulmonar e cutâneo, enquanto os com SS apresentam o fenômeno de Raynaud com mais

frequência. Anticorpos relevantes são mais encontrados na SS. Os achados histológicos na sarcoidose apresentam granulomas não caseosos em 58% dos pacientes, sendo que na SS o quadro histológico é mais compatível com sialoadenite.

### **Vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

Doenças de glândulas salivares podem ocorrer em 4 a 8% de adultos e crianças com infecção por HIV. As principais doenças de glândulas salivares em infecções por HIV são: doenças por HIV com xerostomia e aumento de glândulas salivares, sarcoma de Kaposi, causando aumento de volume glandular; linfoma não Hodgkin, linfadenopatia intraglandular e sialoadenite supurativa aguda (22, 23, 24).

A doença de glândulas salivares no HIV é uma doença caracterizada por aumentos de volume glandular recorrentes ou persistentes e xerostomia. As parótidas são as mais afetadas, com frequência com aumentos de volume bilaterais dramáticos.

### **Vírus da hepatite C (HCV)**

Ao contrário das outras hepatites por vírus hepatotrópicos, o HCV apresenta frequentemente várias manifestações extra-hepáticas, que afetam as glândulas salivares em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes afetados (25, 26, 27). Xerostomia é o sintoma predominante nas afecções de glândulas salivares associadas com HCV (28, 29). Estudo de Henderson et al. (30) demonstrou que as taxas de fluxo salivar foram menores em pacientes com HCV do que em grupos de pacientes saudáveis (controle).

Os aspectos microscópicos de sialoadenite associada com HCV são similares, porém não idênticos aos da síndrome de Sjogren, com menor grau de inflamação presente no HCV (31). Infecção por HCV pode eventualmente evoluir para linfoma não Hodgkin, doenças salivares como na SS, mas não há real evidência para sugerir que a SS está relacionada com infecção HCV (32).

### **Outros vírus**

Outras viroses, como Epstein-Barr (33), têm sido relacionadas com a xerostomia. Ligação entre xerostomia e vírus humanos 1 T-linfotrópicos também foi encontrada (34, 35).

### **Outras causas de xerostomia**

Cirrose biliar primária (36), fibrose cística (37) e *diabetes melito* (38, 39) raramente causam xerostomia, bem como agenesia de glândulas salivares, com ou sem displasia ectodérmica (40), síndrome triplo A (41), amiloidose (42, 43) e hemocromatose (44).

### **Conseqüências clínicas da xerostomia**

Como a xerostomia é sintoma extremamente desagradável, pode levar à diminuição acentuada da qualidade de vida dos pacientes (45, 46, 47). Particularmente na SS, a xerostomia é problemática, originando disartria e disfagia. Os efeitos da xerostomia em pacientes com Sjogren primária têm sido fatores redutores da qualidade de vida, em comparação com pessoas saudáveis (48, 49). Na (Tabela 5) estão sumarizados os efeitos da xerostomia de longa duração.

**Tabela 5** - Efeitos da xerostomia de longa duração (51, 52, 55)

---

Aumento da incidência de cárie dentária, principalmente cervical.  
 Disartria.  
 Disgeusia.  
 Disfagia.  
 Ardência lingual.  
 Mucosa bucal dolorida.  
 Fissuras da mucosa bucal; lábios doloridos, secos.  
 Aumento de volume de glândulas salivares.  
 Propensão para infecções (candidoses, glossite mediana rombóide, estomatites associadas com próteses móveis, quilite angular).

---

### **Cuidados bucais na xerostomia de longa duração**

Até recentemente, o manejo da xerostomia de longa duração consistiu principalmente em evitar fatores que pudessem

causar ou agravar a boca seca, a aplicação de substitutos de saliva e a prevenção de complicações bucais associadas (50). Entretanto, tratamentos locais nem sempre são efetivos. Os aspectos principais do manejo da xerostomia de longa duração são sumarizados na (Tabela 6).

**Tabela 6** - Sumário de cuidados bucais em pacientes com xerostomia

---

Higiene bucal:  
 Controle de placa; instruções de higiene bucal; aconselhamento de dieta.  
 Colutórios com clorexidina e flúor.  
 Próteses totais bem adaptadas, preferencialmente fixadas por implantes.  
 Instruções para higiene das próteses.  
 Antifúngicos: pastilhas de Nistatina; gel de Miconazole.  
 Substitutos tópicos da saliva:  
 Gomas de mascar sem açúcar; umidificadores bucais.  
 Terapias sistêmicas:  
 Pilocarpina, cevimelina e outras.

---

## **Agentes tópicos**

Tradicionalmente, o tratamento da boca seca tem sido com medidas paliativas, como uso de substitutos salivares. Porém, pelo fato destes serem removidos facilmente da boca durante a deglutição, a duração de seu efeito é curta. Também

os substitutos da saliva não possuem vários fatores protetores da saliva (51). A função dos substitutos da saliva é, assim, melhorar a lubrificação e hidratação dos tecidos bucais.

As terapias tópicas estão sumarizadas na (Tabela 7):

### **Tabela 7 - Algumas terapias tópicas para a xerostomia**

---

Goma de mascar sem açúcar; doces; líquidos (58,59).  
Gel lubrificante, colutórios, pastas de dente (60,61).  
Pastilhas estimulantes de produção de saliva (62).  
Spray de mucina (63).  
Umidificadores (64).  
Substitutos da saliva liberados por dispositivos intrabucais.

---

As gomas de mascar e os doces dietéticos sem açúcar podem ajudar no aumento do fluxo salivar, mas podem ser inconvenientes e afetar a confiança do paciente (51). A ingestão frequente de líquidos (sem açúcar) pode ser útil (52). Substitutos da saliva com efeito remineralizante na dentina e esmalte são os preferidos (53). Agentes lubrificantes na forma de gel, colutórios e pastas de dente (54) têm sido usados com vários resultados para aliviar a xerostomia (55). As qualidades de tais agentes lubrificantes, que aumentam o conforto dos pacientes, incluem lubrificação, gosto, duração de atividade, sistema de aplicação ou liberação e custo (56).

As pastilhas que estimulam a produção de saliva são indicadas principalmente em pacientes submetidos à terapia antidepressiva (57). Em estudo recente, o *spray* de mucina foi utilizado por pacientes pós-irradiados, sendo que os idosos foram particularmente beneficiados (58). Igualmente, o uso de umidificadores bucais em pacientes com SS – e também em pacientes irradiados – apresentou excelentes resultados, conforme demonstrado em recente pesquisa (59). Dispositivos intrabucais de liberação constante de saliva artificial têm apresentado excelentes resultados em pacientes com xerostomia (60). O óbice desta modalidade de tratamento é a ausência de dispositivos comerciais no mercado brasileiro, o que dificulta bastante a sua indicação e utilização.

## **Agentes sistêmicos**

### **Agonistas colinérgicos**

#### ***Pilocarpina***

A possibilidade de uso de agentes colinérgicos para estimular a salivação sempre foi atrativa. No passado, a pilocarpina sistêmica foi pesquisada como meio de manejo da xerostomia secundária à irradiação da cabeça e pescoço (61, 62).

A pilocarpina é um agonista parassimpático mimético dos receptores muscarínicos M3 da acetilcolina que estimula a secreção das glândulas exócrinas, como as salivares, lacrimais e das glândulas respiratórias mucosas (63); estimula a contração de músculos esqueléticos lisos e a motilidade dos tractos gastrointestinal e urinário, brônquios e ductos biliares (64). Estes efeitos tardios desencorajaram inicialmente alguns profissionais a usar a pilocarpina.

Até meados dos anos 90, a principal aplicação clínica da pilocarpina era centrada na aplicação tópica para tratamento do glaucoma. Alguns estudos demonstraram a provável utilidade da pilocarpina no manejo da xerostomia, associada ao uso de drogas anti-hipertensivas (65) e antidepressivos tricíclicos (66, 67). Atualmente, a pilocarpina sistêmica é indicada para o manejo de:

1. Xerostomia secundária a dano glandular por irradiação.

## 2. Boca seca na síndrome de Sjogren.

Além disso, a pilocarpina sistêmica pode ser útil na limitação da xerostomia.

Relacionada com a ingestão de medicamentos, apesar de ainda não existirem pesquisas comprobatórias. A pilocarpina é facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo que picos de concentrações plasmáticas são obtidos após uma hora de ingestão. A pilocarpina é metabolizada pelo fígado e excretada principalmente pelos rins, sendo que a meia-vida é aproximadamente de uma hora (68).

A pilocarpina aumenta a secreção glandular exócrina em geral e também pode causar efeitos colaterais que refletem suas outras ações colinérgicas. Os efeitos colaterais típicos são sudorese, cefaléia, náusea, dor abdominal discreta, aumento de frequência urinária, calafrios e sintomas semelhantes ao resfriado, corrimento nasal, lacrimejamento, rinite e palpitações. Entretanto, apesar de alguns destes efeitos serem freqüentes, raramente comprometem a confiança dos pacientes na terapia (69, 70).

Entretanto, o uso da pilocarpina deve ser evitado em pacientes com doenças respiratórias (asma, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica), e nos submetidos a drogas anti-hipertensivas porque, embora não ocorram interações medicamentosas notáveis, a interação com betabloqueadores pode ser possível. Em todo caso, o uso da pilocarpina deve ser feito com cuidados especiais e em estreita colaboração com o médico clínico do paciente.

Estudos recentes demonstraram que a pilocarpina administrada via oral, em pacientes irradiados, diminuiu a severidade da xerostomia (71, 72, 73), reduzindo consideravelmente em todos os casos a sensação da secura bucal, dificuldades de fala e mastigação (74). A dose efetiva de pilocarpina é de 5 mg, 4 vezes ao dia, ou 10 mg, 3 vezes ao dia. A prescrição deve ser mantida por 8 a 12 semanas (75). O uso prolongado da medicação, entretanto, deve ser esperado, uma vez que não é provável o retorno da função total glandular em pacientes irradiados. A resposta clínica favorável do uso da pilocarpina ocorre nas primeiras 12 semanas de tratamento (76).

Observou-se igualmente que a administração antes ou durante a irradiação pode diminuir a severidade da xerostomia (77, 78).

Não sendo capaz de aumentar a função de glândulas salivares completamente danificadas pela radiação (79), a pilocarpina parece melhorar função das glândulas salivares menores, que são mais resistentes à radiação, comparando-se com as maiores (76, 78, 80, 81). De fato, as glândulas menores do palato e outras localizações eventualmente podem ser poupadas da dose total de radiação, por sua localização muitas vezes favorável em relação ao feixe da radiação.

### ***Pilocarpina na síndrome de Sjogren***

Diversos estudos placebo-controlados sugerem que a pilocarpina sistêmica aumenta o fluxo salivar dentro de duas a três horas da administração, reduzindo a severidade da xerostomia (82, 83, 84). As doses foram as mesmas utilizadas nos estudos de controle da irradiação. Fluxos salivares não estimulados aumentaram uma hora após a ingestão de 5 mg de pilocarpina (92). O tratamento com pilocarpina também se mostrou eficiente no controle de *Cândida albicans* na síndrome de Sjogren (85).

### ***Pilocarpina na xerostomia induzida por drogas***

Estudos iniciais demonstraram que a pilocarpina pode reduzir a severidade da xerostomia decorrente da ingestão de antidepressivos e anti-hipertensivos (65, 66, 67). Porém, alguns relatos de casos recentes de boca seca por antidepressivos (87) e outro estudo em animais (88) não confirmaram a utilidade da pilocarpina. A literatura, na realidade, é carente de estudos bem fundamentados a respeito da eficácia da pilocarpina nesta situação.

### ***Outros métodos de estímulo da secreção salivar***

Gomas de mascar podem melhorar o fluxo salivar, porém sua ação é transitória. Usuários de próteses totais têm dificuldade em utilizá-las (89). Combinações de colutórios, pastas de dentes e gomas de mascar, em outro estudo, melhoraram muitos sintomas na deficiência de saliva induzida por radiação (90). Outro estudo indicou que gomas de mascar podem ser mais efetivas do que a saliva artificial (91). A real eficácia das gomas de mascar,

entretanto, ainda não foi suficientemente determinada.

A eletroestimulação tem sido sugerida para melhorar o fluxo em alguns pacientes com SS (92). Estudo demonstrou melhora na xerostomia em grupo de pacientes com SS tratados com eletroestimulação das glândulas (93). Porém, são necessárias novas pesquisas para melhor avaliar esta modalidade de controle da xerostomia.

### **Acupuntura**

Alguns estudos em pacientes portadores de xerostomia por irradiação e na SS sugeriram que a acupuntura pode causar aumento sustentado do fluxo salivar (94, 95, 96, 97, 98). Um dos estudos demonstrou que regime inicial de três a quatro sessões de acupuntura por semana, seguido de uma sessão mensal, foi benéfico para os pacientes (99). O problema com esta modalidade de tratamento é a carência de profissionais realmente qualificados na sua utilização.

### **Suplementação dietária**

Os resultados de estudo placebo controlado sugerem que um medicamento herbáceo com suplemento vitamínico provou aumento prolongado do fluxo salivar não estimulado e redução de escores de testes oftalmológicos num grupo de pacientes com SS (100).

### **Outras terapias sistêmicas**

A associação entre síndrome de Sjogren e infecção retroviral parece improvável (101), porém estudo sugeriu que a zidovudina aumenta o fluxo salivar e diminui a xerostomia num grupo de pacientes com SS, não portadores de HIV (102). A terapia retroviral altamente ativa pode reduzir o aumento de volume glandular em doenças das glândulas relacionadas com HIV (103).

Recente estudo sugeriu que uma maltose hidrocristalina pode causar melhora sintomática, tanto na xerostomia como na xeroftalmia (103). O uso de ambroxol 135 mg/dia por oito semanas mostrou-se eficaz na redução da xerostomia em pacientes com SS.

### **Conclusões**

Com o surgimento de novas infecções (ex. HIV e SCV), de novas terapias medicamentosas e aumento de expectativa de vida, com pacientes mais idosos procurando tratamento, pode-se esperar que mais indivíduos apresentem xerostomia de longa duração. O tratamento desta desagradável condição tem melhorado consideravelmente, pela amplitude de terapias tópicas e sistêmicas. Com relação à terapia sistêmica, diversos medicamentos têm sido testados ou preconizados, sendo que a maioria tem pouca efetividade. Até o presente, os agentes anticolinérgicos parecem ser os mais promissores, mostrando-se adequados para o tratamento da xerostomia decorrente da síndrome de Sjogren e da radiação.

Entretanto, há ainda carência de estudos clínicos bem planejados e bem controlados para o tratamento da xerostomia. Poucos dos agentes disponíveis foram testados extensivamente. Até o presente, a síndrome de Sjogren, a doença imunologicamente mediada das glândulas salivares, é pouco entendida (como várias outras doenças auto-imunes), parecendo não responder à terapia imunossupressora.

O tratamento futuro para algumas das doenças das glândulas salivares pode demandar o uso da terapia genética e engenharia tissular (104). Porém, no presente momento, a necessidade maior é a compreensão das causas e patogênese das doenças das glândulas salivares antes que terapias específicas possam ser estabelecidas.

### **Referências**

1. Bergdahl M, Berghdal J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with mediation, anxiety, depression and stress. *J Dent Res.* 2000; 79:1652-8.
2. Berne RM. *Physiology.* 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1998.
3. Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy and surgical applications. *Surg Clin N Am.* 2000; 80:261-73.
4. Scully C, Flint S, Porter SR. *Oral diseases: an illustrated guide to diagnosis and management of diseases of the oral mucosa, gingivae, teeth, salivary glands and joints.* 2<sup>nd</sup> ed. London: Martin Dunitz; 1996.

5. Porter SR, Scully C. Adverse drugs reactions in the mouth. *Clin Dermatol.* 2000; 18:525-32.
6. Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J.* 1996; 116(Suppl):1-70.
7. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B:281-92.
8. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Scully C. Management of xerostomia. *J Can Dent Assoc.* 1992; 58:140-3.
9. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and carie risk in patient afte radiation therapy for head and neck cancer. *O Surg O Med O pathol O Radiol Endod.* 1996; 82:268-75.
10. Singh N, Scully C, Joyston-Bechtal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol. (R Coll Radiol).* 1996; 8:15-24.A.
11. Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Wong DL. Salivary gland function and xerostomia in Southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oral Invest.* 2003; 7:230-34.
12. Nagler RM, Sherman Y, Nagler A. Histopathological study of the human submandibular gland in graft versus host disease. *J Clin Pathol.* 1999; 52:395-97.
13. Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carrasi A. Oral involvement in chronic graft-vs-host disease followiing allogenic bone marrow transplantation. *Arch Dermathol.* 2002; 138:842-43.
14. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Pedropoulos D et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (CGVHD) in paediatric allogenic bone marrow tranplantation recipients. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30:148-53.
15. Bowman SJ. Collaborative research into outcome measures in Sjogrens syndrome. Update on disease assessment. *Scand J Rheumatol.* 2002; 116 (Suppl):23-27.
16. Vitali C. Classification criteria for Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:94-95.
17. Fox RJ, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12:391-98.
18. Porter SR, Scully C, Hegarty M. An update of the etiology and management of xerostomia. *O Surg O Med O Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97:28-46.
19. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szidoray P. Current issues in Sjogren Syndrome. *Oral Dis.* 2002; 8:130-40.
20. Dross AA, Voulgary PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in Patients with sarcoidosis. *Rhaumatol Int.* 1999; 18:177-80.
21. Ohtsuka S, Yanadori A, Tabata H, Yamakage A, Yamazaki S. Sarcoidosis with giant parotomegaly. *Cútis.* 2001; 68:199-200.
22. Porter SR, Scully C. HIV: surgeon´s perspective. Part 3. Diagnosis and management of malignant neoplasms. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 3:241-47.
23. Schiodt M. HIV-associated salivary gland disease: a review. *O Surg O Med O Pathol.* 1992; 73:164-67.
24. Mbopi-keou FZ, Belec L, Teo CG, Scully C, Porter SR. Synergism between HIV and other viruses in the mouth. *Lancet Infec Dis.* 2002; 2:416-24.
25. Lodi G, Porter SR. Hepatitis C virus infection. Review and implications for the dentist. *O Surg O Med O Pathol O Radiol Endod.* 1998; 86:8-22.
26. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M et al. Serum levels of gamma-globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complications in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2003; 25:14-21.
27. Mariette X, Loiseau P, Morinet F. Hepatitis C virus in saliva. *Ann Intern Med.* 1994; 122:556
28. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S et al. Prevalence and characteristics of Sjogren´s syndrome of sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol.* 2001; 28:2245-51.

29. Ferreira MC, Prieto MH, Rodriguez SB, Vazquez RL, Iglesias AC, Dios PD. Whole stimulated salivary flow in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31:117-20.
30. Henderson L, Muir M, Milis PR, Spence E, Fox R, McCrudden EA et al. Oral Health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Dis.* 2000; 7:271-75.
31. Scott CA, Avellini C, Desinan L, Piris M, Ferracioli GF, Bardus P et al. Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison of Sjogren's syndrome. *Histopathology.* 1997; 30:41-48.
32. Porter SR, Scully C, Lodi G, Teo CG. Lack of association between hepatitis C virus and Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 1996; 2:183-84.
33. Gaston JS, Rowe M, Vacon P. Sjogren's syndrome after infection by Epstein-Barr virus. *J Rheumatol.* 1990; 17:558-61.
34. Haijar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, Batelier L, Guillemin B. HTLV 1 infection and sicca syndrome. *J Fr Ophthalmol.* 1995; 18:597-602.
35. Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A et al. High prevalence of Sjogren's syndrome in patients with HTLV-1 associated myelopathy. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56:167-72.
36. Ikuno N, Mackay IR, Jois J, Omagari K, Rowley MJ. Antimitochondrial auto bodies in saliva and sera from patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1390-94.
37. Fergusson DB. The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch Oral Biol.* 1999; 44:S11-14.
38. Manfredini M, McCullough MJ, Vescouri P, Al-Karaoui ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related diseases. *Oral Dis.* (in press).
39. Rees TD. The diabetic dental patient. *Dent Clin N Am.* 1994; 38:447-463.
40. Nordgarden H, Johannessen S, Storhaug K, Jensen JL. Salivary gland involvement in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Oral Dis.* 1998; 4:152-54.
41. Dumic M, Mravak-Stipedic M, Kaic Z, Ille J, Plavsic V, Batinica S et al. Xerostomia in patients with triple A syndrome- a newly recognized finding. *Eur J Pediatr.* 2000; 159:885-8.
42. Zhou Z, Lu Y, Wu L. Clinicopathological and diagnostic study of amyloidosis of oral maxillofacial area. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 1998; 33:282-84.
43. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saile R, Faon T, Bataille D et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:691-97.
44. Vrielinck LJ, van Parys G, Van Damme B, Bossuyt M. Sicca syndrome with iron deposition in the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 17:11-13.
45. Sadler GR, Stoudt A, Fullerton JT, Oberle-Edwards LK, Nguyen Q, Epstein JB. Managing the oral sequelae of cancer therapy. *Medsurg Nurs.* 2003; 12:28-36.
46. Hamburguer J. Sjogren's syndrome as seen by an oral physician. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2001; 115:34-39.
47. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjogren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2001; 1415-1436.
48. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjogren syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29:20-28.
49. Hay KD, Morton RP, Wall CR. Quality of life and nutritional studies in Sjogren's syndrome patients with xerostomia. *N Z Dent J.* 2001; 97:128-131.
50. Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29:341-48.

51. Al-Hashimi I, Taylor SE. A new medication for treatment of dry mouth in Sjogren's syndrome. *Tex Dent J.* 2001; 118:262-66.
52. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology.* 2002; 19:53-59.
53. Meyer-Luecker H, Kielbassa AM. Use of saliva substitutes in patients with xerostomia. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2002; 112:1037-58.
54. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head neck cancer. *Support Care Cancer.* 2000; 8:203-208.
55. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol.* 1993; 5:132-37.
56. Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes and radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentis.* 1992; 12:21-23.
57. Hooper P, Tincelle DG, Richmond DH. The use of saliva stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutynin hydrochloride for detrusor instability: a pilot study. *Br J Urol.* 1997; 80:414-16.
58. Momm F, Guttenberger R. Treatment of xerostomia following radiotherapy: does age matter? *Support Care Center.* 2002; 10:505-58.
59. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjogren's syndrome. *J Otolaringol.* 2000; 29:28-34.
60. Frost PM, Shirlaw PJ, Walter JD, Challacombe SJ. Patient preferences in a preliminary study comparing an intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods. *Br Dent J.* 2002; 193:403-8.
61. Fox RI, Michelson P. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. *J Thaumamol.* 2000; 61 (Suppl):15-21.
62. Vivino FB. The treatment of Sjogren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol.* 2001; 115(Suppl):1-9.
63. Fergusson MM. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *O Surg O Med O Pathol.* 1993; 75:186-91.
64. Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs.* 1995; 49:143-55.
65. Gunn JA, Cooke AM. Pilocarpine as an antagonist to the undesired effects of ganglion-blocking agents in the treatment of hypertension. *Br Med J.* 1954; 4877:1473.
66. Prutting J. Pilocarpine with psychostimulants. *JAMA.* 1965; 191:603
67. Prutting J. Pilocarpine nitrate and psychostimulants. Antagonistic agent to anticholinergic effects. *JAMA.* 1965; 193:236-37.
68. Aromdee C, Ferguson MM, Ledger R, Wal J. A pilot study of the disposition of pilocarpine in plasma, saliva and urine after a single oral dose. *Eur J Pharm Sci.* 1999; 8:81-83.
69. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury III PL, Tran-Johnson TK et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptom in patient with Sjogren's syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med.* 1999; 159:174-81.
70. Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J et al. Sjogren's syndrome: a critical review of clinical management. *J Rheumatol.* 1999; 26:2051-61.
71. Johnson JT, Ferriti GA, Nethery WJ, Valdez H, Foz PC, Ng D et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993; 329:390-95.

72. Vadez IH, Wolf A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer*. 1993; 71:1848-51.
73. Joensuu H, Bostrom P, Makkonen T. Pilocarpine and caracholine in treatment of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol*. 1993; 26:33-37.
74. Hawthorne M, Sullivan K. Pilocarpine for radiation-induced xerostomia in head and neck cancer. *Int J Palliat Nurs*. 2000; 6:228-32.
75. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW et al. A multicenter, randomized double-blind, placebo controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1124-31.
76. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, ARdiet JM et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol*. 2000; 55:233-39.
77. Taylor SE, Miller EG. Preemptive pharmacologic intervention in radiation-induced salivary dysfunction. *Proc Soc Exp Bil Med*. 1999; 221:14-26.
78. Lajtman Z, Krajina Z, Krpan D, Vincelj, Borcic V, Popovic-Kovacic J. Pilocarpine in the prevention of postirradiation xerostomia. *Acta Med Croatica*. 2000; 54:65-67.
79. Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer*. 1987; 59:1123-25.
80. Niedermeier W, Mathaeus C, Meyer C, Staar S, Muller RP, Shulze HJ. Radiation induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *O Surg O Med O Pathol O Radiol Endod*. 1998; 86:541-49.
81. Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialogogue in patients with radiation induced xerostomia. *Aust Dent J*. 2002; 47:249-53
82. Nelson JD, Firedlaender M, Yeats RP, Yee R, McDermott M, Orlin S et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 438:979-83.
83. Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagher SC, Trivedi M, Shrotriya RC. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eye in patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 438:973-78.
84. Nusair S, Rubinow A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 28:360-67.
85. Rhodus NL. Oral pilocarpine HCl stimulated labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Dis*. 1997; 3:93-98.
86. Rhodus NL, Liljemark W, Bloomquist C, Bereuter J. *Candida albicans* levels in patient with sjogren's syndrome before and after long-term use of pilocarpine hydrochloride: a pilot study. *Quintessence Int*. 1998; 29:705-10.
87. Salah RS, Carmeron OG. Pilocarpine for anticholinergic adverse effect associated with desipramine treatment (letter). *Am J Psychiatry*. 1996; 153:579.
88. Martinez- Gomes J, Planas ME, Planelles X, Bartrons R, Sanchez S. Fluoride and pilocarpine reduce the risk of caries produced by chronic clomipramine treatment in rats. *Caries Res*. 1997; 31:155-60.
89. Ithagarun A, Wel SH. Chewing gum and saliva in oral health. *J Clin Dent*. 1997; 8:159-60.
90. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2000; 8:203-08.
91. Davies AN. A comparison of artificial saliva an chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2000; 14:197-203.

92. Erichman M. Patient selection criteria for electrostimulation of salivary production in the treatment of xerostomia secondary do Sjogren's syndrome. *Health Technol Asss Repr.* 1990; 8:1-7.
93. Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjogren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rhumatol Int.* 1992; 12:43-5.
94. Blom M, Davidson I, Angmar-Mansson B. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with xerostomia. *O Surg O Med O Pathol.* 1992; 73:293-98.
95. Blom M, Davidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Mansson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32b:182-90.
96. Blom M, Lundeberg T. Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Dis.* 2000; 6:15-24.
97. Johnstone PA, Peng YP, May BC, Inouye WS, Niemtozow RC. Acupuncture for the pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignances. *Int J Radiat Biol Phys.* 2001; 50:353-37,
98. List T, Lundeberg T, Lundstrom I, Indstron F, Ravalld N. The effect of acupuncture in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome. A controlled study. *Acta Odontol Scand.* 1998; 56:95-99.
99. Johnston PA, Niemtow RC, Riffenburgh RH. Acupuncture for xerostomia: clinical update. *Cancer.* 2002; 94:1151-56.
100. Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, Hoier-Madsen M. Longo-Vital in the treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17:533-38.
101. Rigby SP, Griffiths DJ, Weiss RA, Venables PJ. Human retro-virus 5 proviral DNA is rarely detected in salivary gland biopsy tissues from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:2016-21.
102. Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan H, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 1999; 38:814-17.
103. Porter SR, Scully C. HIV update: protease inhibitor therapy and oral health care. *Oral Dis.* 1998; 4:159-63.
104. Atkinson JC, Baum BJ. Salivary enhancement: current status and future therapies. *J Dent Educ.* 2001; 65:1096-101.

Recebido em: 30/3/2006. *Received in:* 3/30/2006

Aceito em: 25/4/2006. *Accepted in:* 4/25/2006.