

Xerostomia. Etiologia e Tratamento.

Filipe Coimbra*

Resumo: Neste trabalho de revisão estabelece-se em primeiro lugar a distinção entre xerostomia simples, sensação de boca seca com marcada diminuição do fluxo salivar em repouso (FSR), e hipossalialia, em que há diminuição simultânea do fluxo salivar estimulado (FSE) que ocorre durante as refeições, e somente na qual há lesão dos ácinos glandulares. Frisa-se que entre as causas de xerostomia não se inclui o envelhecimento, mas sim o uso continuado de determinadas medicações, a irradiação terapêutica da cabeça e pescoço e a síndrome de Sjögren. Em seguida, insiste-se na semiologia objectiva a pesquisar pelo estomatologista nos doentes que se queixam de boca seca. Finalmente passam-se em revista as medidas terapêuticas indicadas, quer de natureza geral, suficientes nos casos benignos de xerostomia, quer em casos mais marcados o uso de salivas artificiais. Revêem-se depois os medicamentos causativos de xerostomia, os anticolinérgicos, os antidepressivos tricíclicos, os anti-hipertensores e sobretudo os diuréticos, únicos responsáveis pela baixa do FSE. Nos casos de radiação, o uso de placas protectoras das glândulas, e de citoprotectores como a amifostina durante a irradiação e a pilocarpina depois da mesma. Finalmente na síndrome de Sjögren, recomenda-se o uso reforçado das medidas gerais e nomeadamente os sialogogos selectivos, tais como a pilocarpina e a cevimalina.

Palavras-Chave: Saliva; Xerostomia; Hipossalialia; Síndrome de Sjögren; Medicações; Radioterapia

Abstract: In this present review the difference is, at first, stressed between simple xerostomia, a sensation of dry mouth with marked decrease of the resting salivary flow (RSF) and hyposalivation, in which there is an additional decrease of the stimulated salivary flow (SSF) that occurs during meals, and which is the only one due to lesions of the glandular secretory acini. It is remarked that the main causes of xerostomia are excessive medication, therapeutic X-rays of head and neck, and the syndrome of Sjögren, with the exclusion of ageing. In addition, the objective signs that should be sought after in patients with chronic dry mouth by the dental practitioner are described. Next, the therapeutic measures to be carried out, either the generic ones in mild cases, or the use of artificial salivas in more severe conditions, are reviewed. Thereafter, mention is made of the drugs causing xerostomia, such as anticholinergic, tricyclic antidepressive, and antihypertensive medications, as well as diuretics, the only ones affecting the SSF. In cases of xerostomia depending on X-rays it is advised to use protective plates for the salivary glands, and the administration of cytoprotective drugs, namely amifostine during the radiation procedures and pilocarpine after them. In the Sjögren syndrome, it is recommended an intensification of the general therapeutic measures, and also the use of selective sialogogues such as pilocarpine and cevimaline.

Key-words: Saliva; Xerostomia; Hyposalivation; Sjögren's syndrome; Medications; Radiotherapy

(Coimbra F. Xerostomia. Etiologia e Tratamento. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:159-164)

*Médico Dentista. Professor auxiliar de Medicina Oral. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

INTRODUÇÃO

É fundamental estabelecer a diferença entre xerostomia e hipossalialia. Por definição, xerostomia é a sensação de boca seca devida a uma diminuição quantitativa apenas do fluxo salivar em repouso (FSR) quando este baixa para menos de 50% ou de uma alteração da composição da saliva com perda de mucina e conseqüente diminuição da capacidade de lubrificação, sem

diminuição do fluxo⁽¹⁾. Hipossalialia é uma xerostomia em que há diminuição objectiva quantificável do FSR e do fluxo salivar estimulado (FSE) e só se observa no caso de marcada lesão dos ácinos glandulares.

O FSR representa o fluxo basal, isto é a quantidade de saliva produzida de forma contínua na boca durante 14 a 16 horas diárias fora das refeições. Os valores médios são de 0,3 a 0,4 ml/m. O FSE ocorre durante as refeições e resulta do aumento da capacidade funcional das glândulas salivares devido a estí-

mulos relacionados com as primeiras. É importante na deglutição dos alimentos e limpeza da cavidade oral e está presente durante 2 a 4 horas diárias. Os valores médios são de 1 a 2 ml/m. Os valores obtidos através de sialometria, quando comparados com os valores padrão permitem avaliar a capacidade funcional do indivíduo. Há que distinguir entre alterações reversíveis sem destruição celular e com capacidade de recuperação através de estímulos adequados, e irreversíveis com destruição glandular. No primeiro caso apenas baixa o FSR enquanto no segundo a perda salivar é definitiva estando o FSR e o FSE ambos diminuídos, caso da hipossalia crónica.

Há dois tipos de glândulas salivares. As glândulas serosas, representadas pela parótida, são responsáveis pela produção dum fluido seroso, límpido, pouco espesso e rico em enzimas proteolíticas, anticorpos, lisozimas, lactoperoxidase e histatinas, que perfaz 20 a 25% da saliva total. Por sua vez as glândulas muco-serosas, que incluem a sub-mandibular, a sub-lingual e as glândulas minor, produzem um fluido rico em glicoproteínas e mucina, mais espesso e com papel importante na lubrificação e hidratação do meio oral, que corresponde a 70-75% do total⁽²⁾.

O pressuposto de que a produção de saliva diminui com o envelhecimento⁽³⁾ tem sido posto em causa⁽⁴⁾, uma vez que dados sialométricos em populações de idosos saudáveis e não medicados, têm demonstrado ausência de alterações apreciáveis⁽⁵⁾. Outros estudos em populações de maiores de 65 anos seleccionados indiscriminadamente, isto é, medicados e não medicados, tinham concluído por uma baixa da função salivar de 40 a 50%. Dado que em adultos polimedicados portadores de doenças sistémicas⁽⁶⁾ havia também diminuição da ordem de 20%, concluiu-se que o envelhecimento por si só não acarreta xerostomia.

A xerostomia parece ter também uma relação directa com o número de drogas utilizadas por dia⁽⁶⁾ com prevalência nos idosos. Entre as drogas xerostomizantes contam-se: os psicotrópicos, os anti-depressivos, os anti-hipertensores, os diuréticos etc. Podemos concluir que a diminuição do fluxo salivar é relativamente independente da idade mas pode ser originada pelo aumento do consumo de certas drogas e ou a incidência de doenças sistémicas.

FISIOLOGIA DO SISTEMA SALIVAR

O controlo da secreção salivar é regulado pelo sistema nervoso autónomo⁽⁷⁾ parassimpático (colinérgico) e simpático (adrenérgico). No parassimpático, tanto os neurónios pré-ganglionares provenientes do bolbo raquidiano como os pós-ganglionares são colinérgicos e o neurotransmissor é a acetilcolina; os recep-

tores colinérgicos nos gânglios são também activados pela nicotina. Já os receptores colinérgicos localizados no segundo neurónio junto da célula efectora são activados farmacologicamente pela muscarina. A estimulação parassimpática produz saliva profusa e fluida. No simpático o primeiro neurónio (pré-ganglionar) é também colinérgico. O segundo (neurónio pós-ganglionar) é adrenérgico. Há várias classes de receptores adrenérgicos. A activação dos receptores beta liberta macromoléculas e uma saliva espessa; a dos receptores alfa 1 tem efeito semelhante à dos receptores muscarínicos com produção de saliva fluida. A activação dos receptores alfa 2 adrenérgicos inibe os receptores alfa 1 impedindo a libertação de saliva fluida.

A via córtico-bulbar veicula os estímulos psicológicos eferentes e os reflexos condicionados, até aos núcleos salivares. A estimulação salivar reflexa mediada pelos aferentes parassimpático e simpático via núcleos salivares do tronco cerebral é evocada pela mastigação e pelos estímulos gustativos e olfactivos. O arco reflexo mastigatório anterior transmite excitação periférica dos dois terços anteriores da língua para os núcleos salivares superiores através do nervo facial. O arco reflexo posterior transmite a estimulação do terço posterior da língua ao núcleo salivar inferior através do nervo glossofaríngeo.

DIAGNÓSTICO DA XEROSTOMIA

O diagnóstico clínico qualitativo de xerostomia faz-se através da observação de sinais clínicos. Entre os mais importantes contam-se: a não acumulação de saliva no pavimento da boca, os lábios secos, a textura alterada (saliva branca, espumosa, fibrosa ou pegajosa), a recorrência de candidíase oral, a glossite atrófica, a persistência de cáries do colo dentário, as erosões ou abrasões dentárias, a dor crónica ou ardência, o mau sabor e a dificuldade em falar e deglutir, e a sensação de areia nos dentes. São suficientes quatro destes sintomas para presunção de xerostomia⁽⁸⁾. É recomendável examinar a resposta a questionários clínicos tais como a tabela de Fox⁽⁹⁾.

O diagnóstico quantitativo do grau de xerostomia é realizado através de exames sialométricos, com medições do FSR e do FSE. Não existem casos em que a diminuição do fluxo salivar resulte da diminuição das proteínas salivares pelo que não há razão prática para analisar a composição química da saliva. Este exame raramente se utiliza.

As principais causas de xerostomia são as medicações, a irradiação da cabeça e pescoço, e a síndrome de Sjögren. Menos importantes são a desidratação, a respiração bucal, e os hábitos tabágicos. Algumas doenças sistémicas causam disfunção salivar pelo que sempre que haja suspeita de xeros-

tomia devem⁽¹⁰⁾ investigar-se e tratar-se a diabetes, a infecção por HIV, a sarcoidose, as doenças de Parkinson e Alzheimer e a fibrose cística.

MEDIDAS PRIMÁRIAS GERAIS NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA

Antes de mais deve proceder-se à hidratação do doente, abstenção de tabaco, álcool e condimentos alimentares fortes, uma boa higiene oral (escovagem, cloroexidina e fluor), o uso de substitutos salivares duas vezes ao dia, a estimulação do arco reflexo (chicletes com sabores ácidos e sem açúcar) e a ingestão de cenouras cruas diariamente. O leite está também recomendado por ter certas propriedades físicas e químicas semelhantes às da saliva. Além de lubrificar a mucosa tem capacidade de neutralizar os ácidos. O uso de salivas artificiais pode também estar indicado. As comercializadas na América e na Europa são diferentes. As primeiras compostas de carboximetilcelulose, algumas vezes adicionadas de mucopolissacarídeos, as segundas contendo mucinas naturais. Christensen⁽¹¹⁾ testou três salivas artificiais comparando a composição, a capacidade de formação de filmes, e a viscosidade. As salivas à base de carboximetilcelulose, apresentavam valores intermédios de viscosidade, pouca capacidade para reduzir a tensão superficial e não formavam filme em contacto com superfícies hidrofóbicas. As salivas à base de mucina tinham o dobro da viscosidade da saliva natural e formavam filmes em superfícies hidrofóbicas, sendo as preferidas dos doentes.

As salivas artificiais podem contudo provocar desmineralizações dentárias. Mayer⁽¹²⁾ testou os efeitos de algumas na dentina tendo verificado que o Gladstone e o Biotene resultam em perda de minerais e incremento da profundidade das lesões de cárie. Por outro lado, o Oralube mostrou um aumento da mineralização e a diminuição da profundidade das lesões de cárie. Têm sido feitos vários estudos comparativos entre estes substitutos assim como das pastilhas de sorbitol verificando-se que as preferências eram aleatórias e os efeitos pouco duradouros e subjectivos. Nos dois estudos em que se mediou a quantidade de saliva não se verificaram aumentos objectivos. As preferências subjectivas dos doentes iam para as pastilhas de sorbitol. As conclusões dos vários estudos são no sentido de cada paciente experimentar e utilizar o produto que se revelar mais efectivo.

TRATAMENTO DE DOENTES POLI-MEDICADOS

Os medicamentos xerostomizantes são por excelência os anticolinérgicos indicados no tratamento do parkinsonismo, reac-

ções distónicas agudas e síndromes extrapiramidais iatrogénicas. Entre os mais utilizados contam-se o Akineton e o Artane, mas os mais potentes são os que contêm atropina que impede a ligação da acetilcolina aos receptores muscarínicos nas células acinares. Outra drogas têm efeito depressor da formação da saliva ao inibirem a neurotransmissão ou ao ligarem-se aos receptores da membrana celular dificultando as vias de transporte do cálcio. Estes incluem os antidepressivos tricíclicos, (Tryptizol), os sedativos, (Xanaxos, Lexotan, etc.), os anti-histamínicos sedativos (Atarax, Fenegan, etc.) anti-hipertensores e os diuréticos (Hygroton, Fludex etc.)⁽⁷⁾. Os últimos são os únicos que produzem diminuição do FSE. As listas de medicamentos xerostomizantes são extensas e incluem mais de 500 medicamentos. Os idosos são a população mais susceptível ao efeito adverso das drogas.

O primeiro passo no tratamento da xerostomia associada à utilização de drogas é o exame dos medicamentos utilizados. Deve-se ter a noção de que o efeito xerostomizante é reversível pela suspensão total ou temporária das drogas com maior efeito xerostomizante, a redução do número total de drogas e as mudanças no esquema de administração das mesmas, por exemplo substituindo antidepressivos tricíclicos por inibidores da recaptação da serotonina. Por outro lado deve-se tentar alterar a dosagem mantendo o mesmo efeito terapêutico pelo fraccionamento das tomas. Devem-se evitar os períodos de menor secreção salivar como a hora de deitar e privilegiar o início das refeições, altura em que há maior produção de saliva. A utilização de sialogogos não se recomenda uma vez que o aumento do número de drogas é contra produtor.

TRATAMENTO DE DOENTES SUJEITOS A RADIOTERAPIA

Como é sabido a radiação local pode levar à destruição do parênquima glandular por provocar hipovascularização, hipoxigenação e hipocelularidade. A destruição pode ser irreversível e total dependendo da doses de radiação e da proporção da glândula que for atingida. As células acinares são as mais sensíveis, os ductos excretores relativamente insensíveis e os ductos estriados e intercalares têm sensibilidade intermédia.⁽¹³⁾ Por ordem decrescente de sensibilidade estão a parótida, a submandibular e a sublingual⁽¹³⁾. As doses necessárias para provocar destruição das células malignas em geral vão de 40 a 70 Gy. O tecido salivar é extremamente sensível à irradiação a partir dos 30 Gy. A recuperação parcial faz-se entre seis a doze meses. Em parótidas expostas a doses acima de 60 Gy o dano torna-se irreversível⁽¹⁴⁾. Os efeitos são profundos durante a primeira semana e agravam-se até à sexta semana. Os efeitos na composição da

saliva incluem aumento da viscosidade, aumento dos componentes orgânicos e diminuição da transparência⁽¹⁴⁾. As medidas preventivas a tomar envolvem a protecção das glândulas próximas da zona a irradiar⁽¹⁵⁾ utilizando placas protectoras. Outra medida preventiva passa pela aplicação de radiação com intensidade modulada⁽¹⁵⁾ que consiste em irradiar a lesão de forma selectiva com intensidade regulada por computador, sem atingir as glândulas major.

No relativo à citoprotecção, a amifostina é a única droga aprovada pela FDA para proteger as glândulas salivares dos danos provocados pelos radicais livres durante a irradiação⁽¹⁶⁾. Se houver combinação de rádio e quimioterapia a dose de aminofostina tem que ser aumentada. A amifostina não produz protecção tumoral. Por outro lado, os efeitos adversos desta droga são a hipotensão e as alterações gastrointestinais. A administração subcutânea é menos tóxica do que a intravenosa. Ela é bem tolerada em muitos pacientes se seguida de hidratação e de antieméticos. A dose aconselhada é de 200 a 300mg/m³ IV, em perfusão antes da irradiação, ou 500mg SC.

Vários estudos sobre o tratamento da xerostomia em irradiados demonstraram a eficácia da pilocarpina (Salagen), um alcalóide parassimpaticomimético aprovado pela FDA em 1992⁽¹⁷⁾. As doses recomendadas de pilocarpina eram de 5mg 3 a 4 vezes ao dia não ultrapassando os 30 mg dia durante 90 dias⁽¹⁸⁾. Alguns autores dizem que a pilocarpina administrada durante a irradiação ajuda a manter a função salivar. Outros advogam que dada depois de completada a irradiação aumenta a salivação⁽¹³⁾. Por outro lado verificou-se que os valores melhoram em animais de experiência se a função salivar for inibida durante a irradiação. Mirela Rode⁽¹³⁾ fez um estudo em sessenta e nove doentes irradiados divididos em três grupos. O grupo A que recebeu pilocarpina durante e após a radiação; o grupo B que recebeu biperidina (inibidor da função salivar) durante a radiação e pilocarpina após radiação, e o grupo C que não recebeu nenhum tratamento. Os pacientes do grupo B tinham melhores secreções salivares, três, seis e doze meses após irradiação. Os efeitos secundários da pilocarpina são suores, tremores e náuseas verificando-se maior prevalência quando as doses são de 10 mg três vezes ao dia. Vários autores⁽¹⁸⁾ descrevem melhorias nos doentes que tomam pilocarpina durante 4 meses após radiação na dose de 5mg 3 vezes ao dia. A pilocarpina administrada em spray ou em pastilhas de chupar não é eficaz na prevenção da xerostomia⁽¹⁹⁾.

Embora a pilocarpina seja o melhor estimulante salivar em irradiados, têm sido experimentados outros estimulantes, tais como o Betanecol ou o Antoletritione, a acupunctura, extractos salinos lisados etc. No entanto não há estudos sérios que comprovem a sua eficácia⁽²⁰⁾. A cevimalina tal como a pilo-

carpina é outro agonista colinérgico específico para os receptores M1 e M3, aprovado pela FDA para tratamento da síndrome de Sjögren, mas não no tratamento da disfunção salivar em irradiados. O betanecol tem efeito análogo ao da acetilcolina, mas ao contrário desta é resistente á destruição pelas colinesterases o que resulta numa actividade prolongada. Em conclusão deve utilizar-se amifostina durante a radiação e pilocarpina depois de terminada.

TRATAMENTO DE DOENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune inflamatória crónica das glândulas exócrinas com preferência pelas salivares e lacrimais, caracterizada por boca seca e olhos secos. Estes doentes apresentam um risco quarenta e quatro vezes maior de desenvolver linfoma em relação aos normais⁽²⁾. O tratamento desta doença é preventivo e paliativo. Recomendam-se, para a prevenção, o tratamento das cáries dentárias, a utilização diária de flúor (5,000 ppm de fluoreto de sódio), consultas de quatro em quatro meses com supervisão do controle de placa bacteriana e regras adequadas de escovagem⁽²²⁾, a abstenção de alimentos moles e líquidos que promovem a formação de placa bacteriana, e a eliminação de alimentos muito salgados, picantes e quentes⁽²³⁾. Medidas adicionais consistem na modificação da flora oral com utilização de clorhexidina tópica em doentes com índices cariogénicos elevados, a abstenção de compostos com álcool, o tratamento da infecção oral por *Candida albicans* com antifungicos tópicos, e finalmente o tratamento da queilite angular com creme de clotrimazole e iodoquinol. Se ocorrerem sialoadenites devem utilizar-se antibióticos de largo espectro e reposição do fluxo salivar.


Quanto às medidas paliativas após o aparecimento da xerostomia, é necessário identificar dois tipos de doentes, os que reagem à estimulação salivar e os renitentes. O primeiro grupo deve ser tratado com estímulos mecânicos e sialogogos, o segundo com um reforço das medidas gerais primárias descritas atrás e substitutos salivares. No relativo aos sialogogos, a pilocarpina (Salagen) e a cevimalina (não está comercializada em Portugal) são os mais indicados segundo a FDA, para o tratamento da boca seca associada ao SS. As doses recomendadas de pilocarpina são de 5 mg quatro vezes ao dia, o efeito secundário mais marcado é o aumento da sudação. A cevimalina é um agonista colinérgico que se liga selectivamente aos receptores muscarínicos M3 das glândulas salivares. A dose recomendada é de 30 mg três vezes ao dia. Tem maior semi-vida do que a pilocarpina e ocupa o receptor durante mais tempo o que torna a sua acção mais duradoura e gradual, com menos efeitos secundários. Outras

drogas como o cloreto de betanacol, a bromohexina, e o Anethole trithione têm sido utilizadas como sialogogos. No entanto não há estudos de avaliação clínica para nenhuma delas e não estão aprovadas pela FDA. O interferon parece promissor e o seu efeito anti-inflamatório é benéfico mas carece ainda de testes clínicos controlados. A hidroxyclorequina (Plaquinol) é outra droga utilizada empiricamente para o tratamento de alguns doentes com Sjögren. Dawson⁽²⁴⁾ sugere que os elevados níveis de colinesterase presentes nas glândulas salivares destes doentes contribuem para a hipofunção glandular e que a acção terapêutica da

hidroxyclorequina é mediada pela inibição da actividade da colinesterase glandular. No entanto é necessária mais investigação. A utilização de salivas artificiais tem sido limitada. Num estudo recente uma saliva artificial, a Optimoist, pareceu providenciar alívio mais duradouro do que a água. A saliva Orthana parece ser promissora. A hidratação é útil para reduzir a secura oral, entre oito a dez copos de água por dia. Finalmente convém evitar diuréticos como a cafeína, o tabaco e o álcool que aumentam a desidratação⁽²⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systemic review of therapeutic trials. *The Dental Clinics of North America* 2002;46:847-856.
- 2 - Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *JADA* 2003, 134:61-69
- 3 - Ghezzi EM, Lange LA, Ship JA. Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *J Dent Res* 2000; 79:1874-1878.
- 4 - Baum BJ. Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res* 1981; 60: 1292-1296.
- 5 - Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medication, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 1996; 81:172-176.
- 6 - Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73:20-25.
- 7 - Screebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth- 2nd edition. *Gerontology* 1997; 14: 33-47.
- 8 - Ship JA, Fox PC, Boum BJ. How to much saliva is enough to normal function defined. *JADA* 1991;122:63-9.
- 9 - Fox PC, van der Vem PF, Sonies BC, Eeiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985;110:519-525.
- 10 - Vicent OP, Marqués NA, Escoda CG. Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:582-8.
- 11 - Christensen CE, Lindth L, Arnenbrant T. Film-forming properties and viscosities of saliva substitutes and human whole saliva. *European Journal of Sciences* 2000;108: 418-425.
- 12 - Meyer LH, Schulte MJ, Kielbassa AM. The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro. *Oral Diseases* 2002; 8: 192-198.
- 13 - Rode M, Sunid I, Budihana M, Soba E, Gaspusic d. the effect of pilocarpine and biperidine on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1999;45:337-378.
- 14 - Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 2007; 103(suppl1).S66.e1-S66.e19.
- 15 - Atkinson JL, Wu A J. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *J Am Dent Assoc* 1994; 125:409-416.
- 16 - Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006;7:175-83.
- 17 - Amerongen AVN, Veeman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11:226-31.
- 18 - Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics* 2007, 103(3) suppl 1:S66.e1-S66.e19.
- 19 - Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:7789.

- 
- 20 - Rubira CM et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res* 2007;21:272-7.
- 21 - Pjipe J, Kalkn WWI; Spujukerver FKL; Kallenberg CGM; Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren Syndrome. *Annals of the Rheumatic Disease* 2007.66.107.112.
- 22 - Philip Fox. Salivary Enhancement Therapies. *Caries Res* 2004;38:241-246.
- 23 - Sotto-Rojas A E, Kraus A. The oral Side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of Medical Research* 2002;33:95-106.
- 24 - Dawson LJ, Caulfield, VL , Stanbury JB,Field AE, Christmas SE and Smith PM. Hydroxichloroquine therapy in patients with primary Sjogrens syndrome may improve salivary gland hypofunction of glandular cholinesterase. *Rheumatology* 2005; 44: 449-458.
- 25 - Rhodus NL. Sjogren syndrome *Quintessence International* 1999;30:689-698.