



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DENISE PINHEIRO FALCÃO DA ROCHA

**HIPOSSIALIA:
SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO**

**Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina B. Bezerra
Co-Orientadora: Profa. Dra. Soraya Coelho Leal**

**BRASÍLIA - DF
2010**

DENISE PINHEIRO FALCÃO DA ROCHA

**HIPOSSIALIA:
SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO**

**Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

Aprovada em 26 de novembro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Ana Cristina Barreto Bezerra – (presidente)
Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

Orlando Ayrton de Toledo
Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

Maria do Carmo Machado Guimarães
Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

Rivadávio Fernandes Batista de Amorim
Faculdade de Medicina – UnB

Licia Maria Henrique da Mota
Faculdade de Medicina – UnB

*Dedico este trabalho ao querido Prof. Dr. Francisco Aires Correa Lima,
médico, reumatologista, mas acima de tudo
um ser humano muito especial. É para mim um grande incentivador.
Cada paciente por ele encaminhado, ao longo dos anos, serviu de grande estímulo
para que eu me dedicasse continuamente a encontrar novos caminhos para o
diagnóstico e tratamento da boca seca.*

AGRADECIMENTOS

Não caberiam nesta folha os nomes de todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para que eu tivesse todas as condições para realizar este trabalho. São pessoas muito especiais que ocupam espaços distintos em meu grato coração.

Algumas são simplesmente a minha base, completam o meu ser, me dão sustentação emocional e formação educacional.

Durante esta jornada recebi ajuda de pessoas que confiaram na minha capacidade e me proporcionaram a grande oportunidade de participar do estudo multicêntrico internacional, de conhecer os trâmites para aquisição de recursos junto ao CNPq e de pesquisa no Centro de Medicina do Idoso.

De igual importância, são as pessoas que resolveram minhas questões domésticas enquanto eu estudava, coordenaram minha agenda do consultório para que eu não me sobrecarregasse, silenciaram enquanto eu estudava, atenderam as emergências que eu não teria como atender, participaram da coleta de dados, sugeriram, criticaram, acreditaram neste trabalho...

Enfim, foram fundamentais na concretização deste presente de 25 anos de formada que me dou ao concluir esta tese.

Agradeço a Deus por todas estas pessoas tão queridas e importantes para mim.

Muito Obrigada e todos vocês: familiares, professores, amigos, parceiros, pacientes e funcionários de casa e do trabalho.

Que Deus os abençoe sempre e que me dê oportunidade de retribuição.

*“Há diversidade de dons, mas o Espírito é o mesmo.
E há diversidade de ministérios, mas o espírito é o mesmo.
E há diversidade de operações, mas é o mesmo Deus que opera tudo em todos.
A manifestação do Espírito é dada a cada um para o que for útil.
A um pelo Espírito é dada a palavra de sabedoria;
a outro, pelo mesmo Espírito, a palavra da ciência;
a outro, pelo mesmo Espírito, fé;...
Mas um só e o mesmo Espírito opera todas essas coisas, distribuindo
particularmente a cada um como quer”
(I Coríntios 12: 4-11)*

RESUMO

Objetivo: Verificar a efetividade de novos recursos para o diagnóstico e tratamento da hipossalialia e xerostomia. **Materiais e Métodos:** foram realizados delineamentos variados, de acordo com o objetivo específico de cada uma das pesquisas que foram desenvolvidas. Para tanto, alguns aspectos clínicos importantes como a abordagem dada à saliva no atendimento clínico de um grupo de periodontistas e a prevalência de sintomas decorrentes da redução do fluxo salivar em idosos sob uso e não uso de medicamentos foram avaliados. Para se obter dados mais detalhados sobre a efetividade das terapias a serem testadas, investigou-se uma metodologia de aferição da secreção salivar de glândulas menores do palato e da mucosa labial superior. **Resultados:** observou-se que os periodontistas não avaliam de forma rotineira parâmetros salivares de seus pacientes. Verificou-se também que idosos que fazem uso de medicação apresentam fluxo salivar menor quando comparados aos idosos não usuários de medicações. Dentre os sintomas comumente associados à redução de fluxo salivar, destacaram xerostomia, micção noturna e sensação de algo preso na garganta. O teste de Schirmer mostrou-se efetivo na avaliação da saliva de glândulas menores. Verificou-se que dentre as terapias avaliadas, o dispositivo GenNarino – Saliwell foi eficaz em aumentar a saliva total de repouso e de glândulas salivares menores do lábio superior e palato, enquanto que a terapia laser associada à eletroestimulação neuroelétrica transcutânea promoveu maior alívio da xerostomia. **Conclusão:** As terapias elétricas apresentaram resultados satisfatórios tanto para hipossalialia, como para xerostomia. Contudo, há necessidade de se abordar o tema saliva de forma contextualizada clinicamente no processo de formação profissional, uma vez que os resultados mostraram que a hipossalialia e a xerostomia afetam negativamente a vida dos indivíduos e que métodos eficazes de diagnóstico e tratamento estão disponíveis.

Palavras chave: saliva, hipossalialia, xerostomia, sialometria, eletroestimulação, glândulas salivares menores

ABSTRACT

Objective: verify the effectiveness of new resources for the diagnosis and treatment of hyposialia and xerostomia. **Materials and Methods:** it was carried out various designs, according to the specific purpose of each of the surveys that were developed. To this end, some important clinical aspects such as the approach to clinical care in the saliva of a group of periodontist and the prevalence of symptoms resulting from reduced salivary flow in the elderly under use and non use of medication were evaluated. To obtain more detailed data on the effectiveness of therapies to be tested, it was investigated a method of measuring minor salivary glands of the palate and the upper lip mucosa. **Results:** Periodontists do not assess salivary parameters of their patients routinely. It was also found that elderly who make use of medication has less salivary flow rate when compared to non-users. Among the symptoms commonly associated with reduced salivary secretion, xerostomia stood out followed by nighttime urination and feeling of something stuck in throat. The Schirmer test was effective in the evaluation of minor salivary glands. It was found that the device GenNarino - Saliwell was effective in increasing unstipulated whole saliva, from minor salivary glands of the upper lip and palate, while laser therapy associated with transcutaneous electric neurostimulation, for xerostomia relief. **Conclusion:** The electrical therapies showed satisfactory results for both hyposialia as for xerostomia. However, there is need to address the issue saliva in clinical context during the graduating process, since the results showed that hyposialia and xerostomia affect negatively the individuals' life and considering that effective methods of diagnosis and treatment are available.

Key words: saliva, hyposialia, xerostomia, sialometry, electrostimulation, minor salivary glands

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COV	Compostos orgânicos voláteis
CSV	Compostos sulfurados voláteis
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
EVA	Escala visual analógica
FCE	Fator de crescimento epidermal
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
LTBP	Laser terapêutico de baixa potência
QV	Qualidade de vida
SL	Saliva labial
SP	Saliva do palato
SS	Síndrome de Sjögren
STE	Saliva total estimulada
STNE	Saliva total não estimulada
TENS	Estimulação neuroelétrica transcutânea

SUMÁRIO

1 - Introdução.....	9
2 - Objetivos.....	13
3 - Justificativa.....	14
4 - Materiais e Métodos.....	15
5 - Resultados.....	16
5.1 Manuscrito 1 - Saliva e sua análise na prática clínica de um grupo de periodontistas – estudo transversal.....	17
5.2 Manuscrito 2 - Medicação em idosos: sua influência no padrão salivar, nos sinais e sintomas da boca seca.....	23
5.3 Manuscrito 3 -Método clínico de avaliação da produção salivar das glândulas salivares menores do palato e labiais superiores.....	35
5.4 Manuscrito 4 - Eficácia e segurança de um dispositivo de eletroestimulação intraoral no alívio da xerostomia: Um ensaio multicêntrico randomizado.....	58
5.5 Manuscrito 5 – Estudo piloto para avaliação de duas terapias no tratamento da hipossalialia - ensaio clínico randomizado	86
6 - Discussão.....	109
7 - Conclusão.....	113
8 – Considerações Finais.....	114
9 - Referências Bibliográficas.....	115

Apêndices

A - <i>Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth</i>	123
B - <i>A clinical method for evaluating the saliva output of minor labial and palatal salivary glands</i>	129
C - <i>Efficacy and Safety of an Intraoral Electrostimulation Device for Xerostomia Relief: A Multicenter Randomized Trial</i>	152
D - <i>A pilot study for evaluation of two therapies for the treatment of hyposialia: a randomized clinical trial</i>	164

Anexos – Pareceres dos Comitês de Ética

A – Brasil: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.....	193
B – Israel: Hebrew University - Hadassah University Medical Center.....	194
C – Canadá: McGill University.....	195
D – Colômbia: Universidad El Bosque.....	196
E – Croácia: University of Zagreb.....	198
F – Estados Unidos: Indiana University.....	200
G – Itália: Università di Palermo.....	202
H – Turquia: Istanbul University.....	204
I – Turquia: University of Marmara.....	205

1- INTRODUÇÃO

A saliva é uma mistura de fluidos secretada principalmente pelos três pares de glândulas salivares maiores: parótida, submandibular e sublingual. Também participam desta secreção de 400 a 500 pequenas glândulas salivares distribuídas pela mucosa bucal (exceto na gengiva e metade anterior do palato duro), lábios e ao longo da mucosa do trato aerodigestivo superior, presentes da cavidade nasal até a laringe e faringe (FERRIS e MYERS, 2008). Juntas são responsáveis pelos 5% restantes da saliva secretada pelo homem (MELVIN *et al.*, 2005). A saliva secretada pelas principais glândulas difere em composição e considera-se que o homem secrete aproximadamente de 0,5 litro de saliva por dia em resposta à estimulação do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (WATANABE e DAWES, 1988).

A redução do fluxo salivar (hipossalialia) é um distúrbio comum e estima-se que cerca de 20% da população geral tenham esta alteração (NIDCR, 2010). Muitas doenças e condições podem induzir disfunção das glândulas salivares, tais como a síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, a radioterapia em região de cabeça e pescoço, infecções virais, dentre outras. Entretanto, o desempenho das glândulas salivar é afetado com grande frequência pelo uso de medicamentos (NEDERFORS, 1996; FIELD *et al.*, 2001; FOX, 2004). As terapias convencionais para o tratamento da redução do fluxo salivar, com o uso de sialogogos gustatórios e químicos, ainda apresentam restrições. Contudo, novas alternativas têm mostrado grande perspectiva no tratamento deste problema (FOX, 2004).

A saliva possui inúmeras funções (Quadro 1) relacionadas com a manutenção da integridade bucal e sistêmica (NAVAZESH *et al.*, 2002). Em uma revisão sistemática sobre o assunto, concluiu-se que o fluxo salivar inferior aos limites normais ($< 1,0$ mL/min saliva estimulada) pode ser considerado fator preditor de cárie (MICKENAUTSCH *et al.*, 2005). Sabe-se que o grau de formação do cálculo dental é dependente da taxa de secreção das glândulas salivares e que o baixo fluxo salivar, somado à alta viscosidade salivar, seria um fator de risco para a doença periodontal em idosos (HIROTOMI *et al.*, 2006). Porém, a baixa produção de saliva,

hipossialia, pode acarretar diminuição da qualidade de vida dos indivíduos (LINGSTROM e MOYNINHAN, 2003), uma vez que está associada à dificuldade de fala, mastigação e deglutição, ardência bucal, halitose, tosses e engasgos frequentes, maior suscetibilidade a infecções bucais, da orofaringe e esôfago (HERRERA *et al.*, 1988; PEDERSEN *et al.*, 2002; COSTA e ECKLEY, 2004; ATKINSON *et al.*, 2005).

A saliva reflete também o controle do consumo de água pelo organismo, pois quando o corpo está com falta de água, a boca fica seca, manifestando a sede (JENKINS, 1970; MANDEL, 1987; IVNITSKI, 2004). Observa-se que portadores de hipossialia severa costumam ingerir mais líquido no decorrer do dia e durante a noite. Assim, são passíveis de acordar à noite com maior frequência para tomar água e urinar. Interrupções frequentes do sono noturno podem favorecer insônia, depressão e queda da memória, o que afeta a qualidade de vida (COSTA, 2006).

No tocante à qualidade de vida, sabe-se que a halitose promove sérios transtornos emocionais aos seus portadores (SUZUKI *et al.*, 2008). Fisher (1915) afirmou que o mau hálito pode ser sexualmente abominável por indicar uma variedade de doenças (*apud* SOINI *et al.*, 2010). A saliva representa um fluido corporal sistêmico que contém, dentre outros, compostos orgânicos voláteis (COVs). Estes compostos são considerados excelentes indicadores de exposição química ambiental e ocupacional, decorrentes da absorção transdérmica, inalação, ou através de ingestão de alimentos (SOINI *et al.*, 2010). Os COVs da saliva têm sido usados em estudos fisiológicos, metabolômicos, farmacocinéticos, forenses e toxicológicos (SOINI *et al.*, 2010). Além disso, estudos clássicos (RICHTER e TONZETICH, 1964; TONZETICH e JOHNSON, 1977; TONZETICH e KESTENBAUM, 1969) e atuais (FUKUI *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2010) afirmam que a halitose, na maioria dos casos, é de origem bucal e resultante do metabolismo das bactérias anaeróbias proteolíticas que liberam compostos sulfurados voláteis (CSVs). A saliva é fundamental não somente para diluição destes compostos, mas também para proporcionar a lavagem da orofaringe, dificultando assim, a estagnação de matéria orgânica e conseqüente formação de compostos gasosos desagradáveis ao olfato humano (ROSENBERG e McCULLOCH, 1992; SHINADA *et al.*, 2010).

Contudo sabe-se que halitose é a percepção de uma alteração na qualidade do odor do fluxo expiratório. Manifesta-se como um sinal, halitose real, perceptível pelo examinador; ou como um sintoma, pseudo-halitose, perceptível apenas pelo paciente (VIEIRA e FALCÃO, 2007). A pseudo-halitose representa um grande desafio na rotina de atendimento clínico e ocasiona grandes mudanças comportamentais em decorrência da crença de se possuir mau hálito e da dificuldade de se estabelecer um diagnóstico preciso (FUKUI *et al.*, 2010). Esta situação pode ocorrer pela sensação de gosto ruim ou ser decorrente de distúrbios psiquiátricos, como a síndrome de referência olfativa (HOLLANDER *et al.*, 1992). Não obstante, verifica-se que indivíduos portadores de hipossialia severa e assialia são vulneráveis a distúrbios sensoperceptivos gustatórios que acarretam gosto ruim na boca (BERGDAHL e BERGDAHL, 2002).

Surpreendentemente, a saliva tem sido utilizada como meio de diagnóstico por mais de 2000 anos. Os médicos da tradicional medicina chinesa consideravam a saliva e o sangue como “irmãos”, pois acreditavam que provinham da mesma origem (WONG, 2007). Desde aquela época eles julgavam que mudanças no odor ou na espessura da saliva, bem como, as alterações da percepção gustativa da saliva fossem indicativos de sintomas de certas doenças. A saliva humana não apenas ajuda a controlar a saúde oral, mas também pode desempenhar um papel na comunicação química entre as pessoas, como acontece entre outros mamíferos (SOINI *et al.*, 2010). Os povos da Grécia antiga foram os primeiros a reconhecer o valor medicinal da saliva ao utilizar a saliva de cobras não venenosas para acelerar a cicatrização de feridas. Entretanto, infelizmente, ela ainda é pouco considerada clinicamente pelos profissionais da saúde (DAWES, 1993).

Quadro1- Funções da saliva e de seus componentes

FUNÇÃO	EFEITO	CONSTITUINTES ATIVOS
Reparação tecidual	Cicatrização da mucosa bucal, gástrica e da orofaringe	Fator de crescimento epidermal (FCE)
Proteção	Lubrificação da boca, orofaringe e esôfago Impermeabilização Lavagem Formação de película	Glicoproteínas Água
Tamponamento	Manutenção do pH inadequado para colonização de microorganismos Neutralização de acidez	Fosfato, bicarbonato e proteínas
Digestão	Formação do bolo alimentar Neutralização do conteúdo esofágico Digestão do amido, proteínas e lipídeos	Mucina e água Fosfato e bicarbonato Amilase, protease e lipase
Gustação	Solubilização de moléculas Maturação dos botões gustativos	Água Gustina e Zn ⁺⁺
Ação antimicrobiana	Barreira Anticorpos Antagonismo bacteriano Atividade antiviral Atividade antifúngica	Glicoproteína IgA, IgM e IgG Lisozima Lactoferrina Sistema de peroxidases, cistatinas, mucina e imunoglobulinas Histatina, cromogranina A e imunoglobulinas
Integridade do dente	Maturação do esmalte Proteção contra desmineralização Remineralização	Cálcio e fosfato Mucinas, fosfato e Cálcio Proteínas rica em prolinas, estaterina, fosfato e cálcio
Sistema de defesa antioxidante	Evita a formação de radicais livres, elimina os existentes e repara os danos causados	Ácido úrico, albumina, a-tocofereol, b-caroteno, ascorbato e glutatona

* Cate, 1998; Amerogen e Veerman, 2002 (Adaptado)

2- OBJETIVO

Geral: Verificar a efetividade de novos recursos para o diagnóstico e tratamento da hipossalialia e xerostomia.

Específicos:

- Investigar a abordagem dada à saliva no contexto do atendimento clínico de um grupo de periodontistas.
- Avaliar o perfil salivar e a presença de queixas de desconforto na orofaringe da população idosa atendida no Centro de Medicina do Idoso, do Hospital Universitário de Brasília (HUB – UnB)
- Validar uma metodologia de avaliação da atividade funcional das glândulas salivares menores do palato e da mucosa vestibular do lábio superior.
- Estabelecer uma faixa de valores referenciais para a atividade funcional das glândulas salivares menores.
- Verificar a eficácia de um dispositivo eletrônico acoplado em uma placa acrílica intraoral para a estimulação das glândulas salivares - Saliwell GenNarino - em pacientes que apresentam hipossalialia.
- Avaliar a eficácia terapêutica para o tratamento da hipossalialia e xerostomia de 2 modalidades de tratamento: laser terapêutico de baixa potência (LTBP) associado à estimulação neuroelétrica transcutânea (TENS) e o dispositivo de estimulação neuroelétrica intraoral Saliwell GenNarino.

3- JUSTIFICATIVA

Embora não se tenha um valor exato do número de brasileiros portadores de hipossalivação e/ou de Síndrome de Sjögren (SS), estima-se que 4 milhões de americanos sejam portadores da SS. Estudos científicos afirmam que a redução do fluxo e mudanças da composição salivar atinjam 25% da população idosa e que são comuns as queixas de desconforto bucal e sistêmico em decorrência dessas mudanças (NAGLER e HERSHKOVICH, 2005; ATKINSON *et al.*, 2005). Contudo, apesar da sua relevância, Dawes (1994) afirmou que médicos e dentistas raramente avaliam os padrões salivares na rotina clínica.

A literatura científica é confusa quanto ao uso da terminologia xerostomia (sensação de boca seca) e hipossalialia (baixa produção salivar). A primeira caracteriza um sintoma, enquanto a segunda, um sinal. Adicionalmente as metodologias dos estudos deveriam elucidar os valores referenciais do fluxo salivar das glândulas salivares menores. O procedimento de coleta deveria ser de simples execução para que se pudesse aplicá-lo na rotina clínica de avaliação dos padrões salivares dos pacientes, principalmente de indivíduos idosos e de portadores de síndrome de Sjögren.

Têm-se utilizado sialogogo gustatório, mecânico e/ou químico em larga escala para estimular a salivação. Entretanto, a efetividade desses recursos é baixa, podendo inclusive provocar efeitos colaterais indesejáveis (SREEBNY *et al.*, 1992; WOLFF E STAHL, 1999; FOX, 2004).

Estudo preliminar aponta a eficácia e segurança do um novo dispositivo eletrônico de uso intraoral, GenNarino - Saliwell. Este recurso terapêutico foi elaborado com recursos da nanotecnologia e sua biocompatibilidade já foi testada e aprovada de acordo com as normas ISO 10993 (STRIETZEL *et al.*, 2006). Entretanto, faz-se necessária a realização de estudos adicionais e em populações variadas para que se possa efetivar seu uso clínico como recurso terapêutico em comparação aos métodos já utilizados: laserterapia e eletro estimulação.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

As pesquisas foram desenvolvidas no Centro de Medicina do Idoso (CMI) da Universidade de Brasília (UnB), em centro privado de atenção odontológico e em outras universidades internacionais.

Os estudos originaram 5 artigos e os mesmos receberam delineamentos e amostras distintas, conforme discriminado abaixo. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se nos respectivos manuscritos. O projeto de pesquisa que originou todos os trabalhos apresentados foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB (ANEXO A).

1º. Trabalho:

Tipo de estudo – Descritivo observacional

Número de participantes – 58

2º. Trabalho:

Tipo de estudo – Caso-controle

Número de participantes – 40

3º. Trabalho:

Tipo de estudo – estudo transversal

Número de participantes – 144

4º. Trabalho:

Tipo de estudo – Ensaio clínico randomizado

Número de participantes – 114

5º. Trabalho:

Tipo de estudo – Ensaio clínico randomizado

Número de participantes – 25

5- RESULTADOS

Artigo 1:

Saliva e sua análise na prática clínica de um grupo de periodontistas – estudo transversal

Artigo 2:

Medicação em idosos: sua influência no padrão salivar, nos sinais e sintomas da boca seca

Artigo 3:

Método clínico de avaliação da produção salivar das glândulas salivares menores do palato e labiais superiores

Artigo 4:

Eficácia e segurança de um dispositivo de eletroestimulação intraoral no alívio da xerostomia: Um ensaio clínico multicêntrico randomizado

Artigo 5:

Estudo piloto para avaliação de duas terapias no tratamento da hipossalialia - ensaio clínico randomizado



5.1 – Manuscrito 1: Saliva e sua análise na prática clínica de um grupo de periodontistas – estudo transversal

Publicado na Revista Periodontia, v.18(2):55-59, 2008.
(Revista indexada no Lilacs; Extrato CAPES: B5)

**SALIVA E SUA ANÁLISE NA PRÁTICA CLÍNICA
DE UM GRUPO DE PERIODONTISTAS – ESTUDO TRANSVERSAL**

Autores:

Soraya Coelho Leal
Denise Pinheiro Falcão
Celi Novaes Vieira
Ana Cristina Zancheti
Tayana Filgueira
Raquel Allegretti

SALIVA E SUA ANÁLISE NA PRÁTICA CLÍNICA DE UM GRUPO DE PERIODONTISTAS – ESTUDO TRANSVERSAL

Saliva and its analysis in the clinical practice of a peridontologist group - A cross sectional study

Soraya C. Leal¹, Denise P. Falcão², Celi N. Vieira³, Ana Cristina Zancheti⁴, Tayana Filgueira⁵, Raquel V. Allegretti⁶

RESUMO

O objetivo deste levantamento foi verificar a importância dada à saliva dentro do contexto clínico da Periodontia. A pesquisa foi realizada entre outubro e dezembro de 2006, por meio de uma entrevista telefônica feita com 10% dos cirurgiões-dentistas (58) associados e cadastrados na página eletrônica da SOBRAPE (Sociedade Brasileira de Periodontologia). A seleção foi feita por sorteio, incluindo profissionais de vários estados do Brasil. As entrevistas foram feitas por um único entrevistador, em abordagem única, por meio de questionário previamente elaborado, contendo sete perguntas objetivas tendo como opções de respostas: sim, não, ácido, básico e prefiro não responder. Os resultados demonstraram que embora 79% dos entrevistados acreditem que a saliva possa interferir no curso da doença periodontal, apenas 7% costumam avaliar os padrões salivares. Verificou-se que 53% dos participantes relacionaram a doença periodontal com o pH ácido da saliva. Não houve consenso, entre os entrevistados, quanto a relação entre viscosidade salivar e doença periodontal. Constatou-se que 69% dos respondentes não tiveram aula sobre saliva nos cursos de especialização e/ou mestrado. Conclui-se que existe uma necessidade de se discutir de maneira mais aprofundada e científica a relação entre saliva e doença periodontal nos cursos de pós-graduação de Periodontia.

UNITERMOS: Saliva; viscosidade salivar; pH salivar, doença periodontal. R Periodontia 2008; 18:00-00.

INTRODUÇÃO

A função da saliva e de seus componentes tem sido exaustivamente estudada. Percebe-se crescente interesse científico na área de diagnóstico envolvendo saliva (MELVIN, 2004). A comunidade científica acredita que esta é uma fonte promissora de pesquisa, pois além da facilidade na coleta da saliva, qualquer elemento que pode ser quantificado no sangue poderá ser quantificado também na saliva (TABAK, 2003; ZAPPACOSTA *et al*, 2007).

Sabe-se, por exemplo, que a hipossalivação severa provoca queda acentuada do pH bucal favorecendo a manifestação de lesões de cárie, distúrbios senso-perceptivos gustativos, lesões em mucosa bucal, da orofaringe e esôfago. A hipossalivação pode estar relacionada ainda a problemas sistêmicos, como doenças auto-imunes, diabetes, Parkinson, hipertireoidismo, etc., além de poder revelar alterações de ordem emocional como ansiedade, estresse, nervosismo e problemas psiquiátricos (CAMARGO *et al*, 2005). Deve-se considerar também o padrão qualitativo saliva, pois a mucina é essencial para a proteção da boca, epitélio gastrointestinal e orofaringe (MANDEL, 1989; MANDEL, 1990; DAWES, 1993; SILVERMAN *et al*, 2004).

¹ Doutora em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB

² Mestre e Doutoranda em Ciências da Saúde – Estomatologia e Periodontia da Universidade de Brasília – UnB

³ Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB

⁴ Mestranda em Microbiologia, Parasitologia e Patologia-Universidade Federal do Paraná

⁵ Aluna do curso de especialização em Periodontia – ABO – DF Regional Taguatinga

⁶ Acadêmica do curso de odontologia da Universidade Católica de Brasília – UCB

Quadro 1

QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA
1) Costuma realizar ou encaminhar seu paciente para fazer exame de saliva?
2) Acredita que a saliva possa interferir no curso da doença periodontal?
3) Qual o pH que favorece a doença periodontal?
4) A viscosidade salivar pode estar relacionada com a doença periodontal?
5) A viscosidade baixa da saliva favorece a doença periodontal?
6) A viscosidade alta da saliva favorece a doença periodontal?
7) Teve aula sobre saliva no seu curso de especialização/mestrado?

A progressão da doença periodontal é modulada por diversos fatores como carga vírica, doenças sistêmicas, predisposição genética, fatores sócio-econômicos, comportamental, tipo de dieta, estresse e a capacidade do próprio sistema imunológico para combater infecções (CROW & SHIP, 1995; PERSSON, 2006). Entretanto, a saliva contém uma série de componentes que interagem com os microrganismos sendo a grande responsável pela manutenção da homeostase da boca, contribuindo de forma significativa para a estabilidade do pH e flora bucal (COSTA, 2004).

Poucos estudos mostraram comparações entre níveis de componentes salivares que podem variar entre sujeitos saudáveis e com doença periodontal (CROW & SHIP, 1995; SAFIOTI, 2005; TODOROVIC *et al*, 2006). Hiroto e colaboradores (2006) verificaram que o baixo fluxo salivar somado à alta viscosidade salivar, pode ser um fator de risco para doença periodontal em idosos. Um outro estudo estabeleceu uma associação positiva entre nível salivar de cortisol, que é um marcador de estresse, com a extensão e severidade da doença periodontal (HILGERT *et al*, 2006) e sabe-se que o estresse pode provocar mudanças quantitativas e qualitativas na saliva (CAMARGO *et al*, 2005). Zappacosta e colaboradores (2007) afirmam que além da avaliação clínica e radiográfica, a quantidade de cisteína salivar pode ser utilizada como um índice da severidade e progressão da doença periodontal.

Porém, muito embora a saliva possa ser facilmente coletada, observa-se que médicos e dentistas raramente avaliam os padrões salivares na rotina clínica (DAWES, 1993). Com o objetivo de verificar como o assunto vem sendo abordado clinicamente, foi proposto um levantamento exploratório através de entrevista utilizando-se o banco de dados da SOBRAPE.

Tabela 1

RESPOSTAS DADAS PELOS ENTREVISTADOS PARA PERGUNTAS 1, 2 E 4 A 7 EM PORCENTAGEM			
Pergunta	Sim	Não	Prefiro não responder
1	7%	86%	-
2	79%	12%	2%
4	55%	31%	7%
5	19%	65%	9%
6	42%	41%	10%
7	24%	69%	7%

MATERIAIS E MÉTODOS

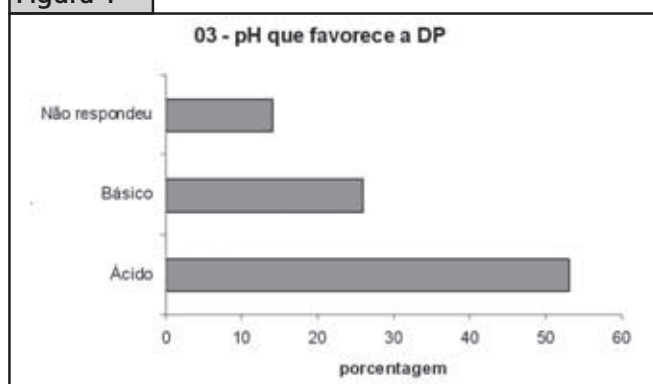
A pesquisa foi realizada no período de outubro a dezembro de 2006, por meio de uma entrevista telefônica feita com 10% dos cirurgiões-dentistas associados e cadastrados na página eletrônica da SOBRAPE (Sociedade Brasileira de Periodontologia). A amostra foi composta por 58 profissionais de vários estados brasileiros selecionados de maneira casual simples por sorteio.

As entrevistas foram feitas por um único entrevistador, em abordagem única, utilizando-se um questionário (Quadro 1). Os participantes foram previamente orientados a responder de forma sucinta e objetiva a cada uma das questões, tendo-se como opções de resposta: sim, não, ácido, básico ou prefiro não responder.

RESULTADOS

Da amostra de entrevistados, 7% optaram por não participar da pesquisa. Como dados relevantes encontrados na mesma, verificou-se que:

- 86% não costumam avaliar os padrões salivares
- 79% dos entrevistados acreditam que a saliva possa interferir no curso da doença periodontal

Figura 1

- 55% acreditam que a viscosidade salivar está relacionada com a doença periodontal, sendo que 65% responderam que a viscosidade salivar baixa favorece a doença periodontal
- 69% dos entrevistados não tiveram aula sobre saliva nos cursos de especialização e/ou mestrado (Tabela 1)
- 53% dos participantes relacionaram a doença periodontal com o pH ácido (Gráfico 1)

DISCUSSÃO

O que motivou a realização desta avaliação foi verificar se um grupo de periodontistas considerava os padrões salivares como possíveis fatores moduladores da doença periodontal.

Embora tenha sido possível constatar que 79% dos entrevistados acreditem que a saliva possa interferir na evolução da doença periodontal, verificou-se que apenas 7% costumam avaliá-la de forma sistemática. Isto corrobora o que foi constatado por Dawes já em 1993, quando ele afirmou que médicos e dentistas não costumam avaliar a saliva durante suas práticas clínicas.

Quando perguntados sobre o pH que favorecia a doença periodontal, 53% afirmaram ser o pH ácido. Entretanto, sabe-se que em ambiente anaeróbico e com pH neutro ou ligeiramente alcalino já há condição favorável ao crescimento de patógenos periodontais e que o crescimento destes é inibido em pH ácido (ALLAKER *et al*, 2001), o que se contrapõe ao que foi respondido pela maioria. Outro fator a ser destacado é que a metilmercaptana, um composto sulfurado volátil presente no interior das bolsas periodontais (TONZETICH & McBRIDE, 1981), torna o pH da matriz extracelular do ligamento periodontal mais alcalino, promovendo redução do pH intracelular. A redução do pH intracelular provoca queda da atividade metabólica celular e da migração de células, agravando-se a condição periodontal (LANCERO *et al*, 1996).

Verificou-se que 55% dos participantes acreditam que a viscosidade salivar possa estar relacionada com a doença periodontal, o que está em concordância com Lindhe (2005). Ele afirma que o grau de formação do cálculo dental não é dependente somente da quantidade de placa bacteriana presente, mas também da taxa de secreção e qualidade da saliva. De acordo com Hirotsu e colaboradores (2006) a viscosidade salivar alta acompanhada de baixo fluxo salivar pode ser um fator de risco para a doença periodontal.

O aumento da concentração de mucina favorece a fixação da matéria orgânica e de microrganismos na boca e

orofaringe, predispondo a formação de biofilme e saburra. Sabe-se que já há condições de anaerobiose num biofilme de 0,2 mm de espessura (KLEINBERG *et al*, 1996). Assim, há condições favoráveis à proliferação de bactérias anaeróbias proteolíticas periodontopatogênicas. Contudo, quando foi perguntado se a viscosidade salivar baixa favorecia a doença periodontal, 65% responderam que sim.

A pergunta seguinte tinha como objetivo verificar o conhecimento da resposta dada à pergunta anterior. Assim, questionou-se se a viscosidade salivar alta é que favorecia a doença periodontal, e, curiosamente, 42% afirmaram que sim e 41%, que não. Portanto, constatou-se falta de concordância com a resposta dada na pergunta anterior, pois nela, verificou-se que 65% acreditavam que a viscosidade salivar baixa é que favorecia a doença periodontal.

Muitos trabalhos publicados abordam temas como testes salivares para suscetibilidade da cárie. Entretanto, apenas 437 artigos referentes à saliva e à doença periodontal foram publicados nos últimos dez anos. Talvez isso também explique a falta de consenso nas respostas, pois 69% dos entrevistados não tiveram aula sobre saliva nos cursos de especialização e/ou mestrado.

CONCLUSÃO

Conclui-se que é necessária uma abordagem maior ao tema saliva nos cursos de pós-graduação em Periodontia, pois foram observadas contradições entre as respostas, além da não concordância das mesmas com a literatura científica.

ABSTRACT

The aim of this statistical data was to verify the importance given to saliva in the periodontology clinical context. The research was performed between October and December of 2006, by telephone interview with 10% of the associated and registered dentists in the electronic page of the SOBRAPE, a Brazilian Association of Periodontology, determining the sample of 58 members. The selection was aleatory and made by draw, including dentists surgeons from many Brazilian states. The interviews had been made by only one interviewer, during one boarding, by a previous elaborated questionnaire with 7 objective questions having as options of answers: yes, no, acid, basic and I would rather not to answer. The results demonstrated that even though 79% of the interviewed believed that saliva could interfere in the course of periodontal disease, only 7% usually evaluate

the saliva's parameters. It was verified that 53% of the participants had related the periodontal disease to the acid pH of the saliva. There was no consensus between them related to the saliva's viscosity and periodontal disease. It was evidenced that 69% of the participants did not have taken lessons of saliva during the post graduation course. In

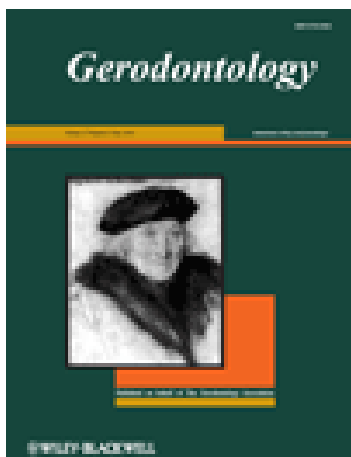
conclusion, a scientific saliva approach discussion in relation to periodontal disease at the post graduation courses is mandatory.

UNITERMS: Saliva; salivary viscosity; salivary pH, periodontitis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Allaker RP, Silva Mendez LS, Hardie JM, Benjamin N. Antimicrobial effect of acidified nitrite on periodontal bacteria. *Oral Microbiology and Immunology* 2001; 16:253-256.
- 2- Camargo ACK, Pupo D, Bussoloti IF. Sialometria. *Acta Orl* 2005; 23:14-18.
- 3- Costa HO, Eckley CA. Correlação do pH e volume salivares com sintomas laringofaríngeos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2004; 70: 24-28.
- 4- Crow HC, SHIP JA. Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy individuals? *JADA*1995; 126:1514-1520.
- 5- Dawes C. Considerations in the development of Diagnostic Tests on Saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 1:265-269.
- 6- Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* 2006; 85:324-328.
- 7- Hirotoomi T, Yoshihara A, Ogawa H, Ito K, Igarashi A, Miyazaki H. A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community-dwelling elderly people. *J Dent* 2006; 9:692-698.
- 8- Ivnitski D, Sitydkov R, Ivnitski N. Hand-held amperometric sensor for saliva and other oral fluid-based diagnostics. *Analytica Chimica Acta* 2004; 504: 265-69.
- 9- KLEINBERG, I.; CODIPILLY, D.P.M.; GLOBERMAN, D.Y. Oxigen depletion by oral microbiota and its role in oral malodour formation. In: STEENBERGHE, D; ROSENBERG, M. *Bad breath a multidisciplinary approach*. 1st ed. Belgium: Leuven University Press, 1996. 95-109.
- 10- Laguna NAC, Martínez DG, Varella FM, Villa TC, Zepeda AZ. La saliva como metodo de diagnostico para determinar la incidencia de caries en alumnos de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. [acesso em: 29 dez. 2006]; Disponível em: <http://odontologiaiztacala.unam.mx/memorias15col/contenido/oral/lasalivacomometode04.htm>.
- 11- Lancero H, Niu J, Johnson PW. Exposure of periodontal ligament cells to methyl mercaptan reduces intracellular pH and inhibits cell migration. *J. Dent Res*1996; 75:1994-2002.
- 12- Lindhe J. *Tratado de Periodontologia Clínica e Implantologia Oral*. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- 13- Mandel I.D. The function of saliva. *J Dental Res*1987; 66:623-62.
- 14- Mandel I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*1989; 119:298-304.
- 15- Mandel, I.D. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med*1990; 19:119-125.
- 16- Melvin J. Opening remarks: current status of salivary gland research. In: *Preceeded the salivary glands & exocrine secretion Gordon Research Conference*. Fev. 2003 [acesso em: 10 dezembro 2006]; Disponível em: <http://www.hopkinsmedicine.org/craniofacial/education/topicssalivaoffers.cfm?>.
- 17- Persson GR. What has ageing to do with periodontal health and

- disease? *Int Dent J.* 2006; 56:240-249.
- 18- Safioti LML. Comparação dos níveis de histatinas da saliva da parótida entre sujeitos com doença periodontal e sujeitos sem história prévia de doença periodontal [Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005. 50p.
- 19- Silverman S, Eversole LR, Truelove EL. Fundamentos de medicina oral. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 20- Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral diseases* 2002; 8: 69-76.
- 21- Todorovic T, Dozic I, Vicente-Barrero M, Ljuskovic B, Pejovic J, Marjanovic M, Knezevic M. Salivary enzymes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:115-119.
- 22- Tonzetich J, McBride BC. Characterization of volatile sulphur production by pathogenic and non-pathogenic strains of oral bacteroides. *Arch Oral Biol* 1981; 26:963-969.
- 23- Zappacosta B, Manni A, Persichilli S, Boari A, Scribano D, Minucci A, Raffaelli L, Giardina B, De Sole P. Salivary thiols and enzymes markers of cell damage in periodontal disease. *Clinical Biochemistry* [periódico na internet]. doi10.1016/j.2007 [acesso em: 10 março 2007]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.



5.2 – Manuscrito 2: Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth

Publicado na Revista Gerodontology, v.27(2):129-133, 2010.

Artigo Original: APÊNDICE - A

(Fator de impacto: 1.014; Extrato CAPES: B2)

**MEDICAÇÃO EM IDOSOS: SUA INFLUÊNCIA NO PADRÃO SALIVAR,
NOS SINAIS E SINTOMAS DA BOCA SECA**

Autores:

Soraya Coelho Leal

Juliana Bittar

Aline Portugal

Denise Pinheiro Falcão

Jorge Faber

Pedro Zanotta

RESUMO

Objetivo: Comparar o fluxo salivar estimulado e não estimulado, pH, capacidade tampão e presença de sinais e sintomas de hipossalialia e xerostomia em pacientes idosos com demência senil sob uso de medicação e idosos saudáveis que não utilizam medicação.

Métodos: Quarenta indivíduos (idade média: 68,5 anos) foram divididos em dois grupos, de acordo com o uso (G1) ou não-uso (G2) de medicamentos e da presença (G1) ou ausência (G2) de demência senil. Foram coletados durante a anamnese dados com referência ao estado de saúde geral, uso de medicação e queixas do paciente. O exame clínico identificou sinais associados à hipossalialia e xerostomia. Foram verificados fluxo de saliva estimulada e não-estimulada, pH e capacidade tampão.

Resultados: O fluxo de saliva estimulada, em ambos os grupos, ficou abaixo dos parâmetros normais. As drogas usadas por indivíduos em G1 mostraram potencial xerostômico. Indivíduos com um maior consumo de medicamentos apresentaram xerostomia, lábios ressecados e rachados. Foi encontrada uma relação negativa significativa entre consumo de drogas com a capacidade tampão ($p < 0,001$), e com a taxa de fluxo salivar em repouso ($p = 0,002$).

Conclusão: O uso de medicação aumenta as chances de uma pessoa idosa apresentar sinais relacionados à xerostomia, alterações no fluxo salivar não estimulado e na capacidade tampão.

Palavras-chave: xerostomia, hipossalivação, saliva, medicação.

INTRODUÇÃO

A redução quantitativa da taxa de fluxo salivar é definida como hipossalivação, enquanto que a queixa de boca seca é classificada como xerostomia. Por um longo tempo, acreditou-se que a redução salivar era associada apenas à idade avançada e perda da capacidade da glândula salivar em produzir saliva. A literatura tem mostrado que o uso de alguns medicamentos contribui significativamente para a redução da produção salivar¹⁻⁵; ou pela interferência com o sistema nervoso autônomo ou por meio de ação direta nas células acinares⁶. Diuréticos, anticolinérgicos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, bronco dilatadores, medicamentos anti-inflamatórios e antidepressivos são alguns exemplos de medicamentos que podem interferir com a secreção e composição salivar^{7, 8}.

Xerostomia é definida como uma sensação de boca seca. Ela normalmente tem uma correlação positiva com a redução da secreção salivar, mas pode ocorrer como resultado de alterações nas propriedades químicas e / ou viscoelásticas da saliva⁹. O uso de determinados medicamentos desempenha um papel significativo na redução do fluxo salivar não-estimulado, ao mesmo tempo, fatores psicológicos como ansiedade e estresse podem contribuir para a sensação de boca seca³. Sintomas tais como ardência bucal, sede, fala alterada, lábios secos e mucosa ulcerada têm sido associados tanto com hipossalivação quanto com xerostomia^{4, 10}. O baixo fluxo salivar também está associado com uma redução no pH e capacidade tampão, que pode levar a um aumento na incidência de lesões de cárie na raiz e coroa dentária^{11, 12}. Os idosos são especialmente vulneráveis, pois o aumento da longevidade muitas vezes resulta em maior consumo de medicamentos e / ou doenças sistêmicas com manifestações bucais^{13,14}. Ship *et al.*¹⁵ estimaram que cerca de 30% da população de 65 anos sofre de xerostomia e hipofunção das glândulas salivares.

O objetivo deste estudo foi comparar alguns parâmetros salivares (como taxa de fluxo salivar, pH e capacidade tampão) de pessoas idosas saudáveis não usuárias de medicamentos xerogênicos com portadores de demência senil e sob uso contínuo de medicamentos xerogênicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra

Quarenta idosos com idades entre 60-86, atendidos no Centro de Medicina do Idoso (CMI) no Hospital Universitário de Brasília, foram divididos em dois grupos com 20 participantes, pareados por gênero (cinco homens e 15 mulheres em cada grupo). O CMI é um centro multidisciplinar que oferece cuidados de saúde e atividades físicas para idosos encaminhados pela Rede Pública dos Centros de Saúde de Brasília. A idade média no grupo experimental (G1) foi 69 anos. No grupo controle (G2), foi 68 anos. Os indivíduos do G1 possuíam leve grau de demência senil, algumas doenças associadas e faziam uso contínuo de medicamentos. O diagnóstico de demência foi determinado pelos médicos do CMI. Primeiramente os pacientes foram submetidos ao teste de avaliação de déficit cognitivo Mini Mental e, em seguida, submetidos à avaliação clínica e testes neuropsicológicos. De acordo com a Avaliação Clínica de Demência, os participantes foram classificados como normal, limítrofe, leve, moderada e grave. Os idosos do G2 eram saudáveis e não usavam medicação. Foram excluídos indivíduos com síndrome de Sjögren e os que tinham sido submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e o consentimento informado foi obtido das pessoas do grupo controle e dos responsáveis pelas pessoas idosas do grupo experimental.

Avaliação dos sinais e sintomas

Durante a primeira visita, os registros da história clínica foram utilizados para avaliar a condição geral de saúde dos pacientes e respectivo uso de medicação. Os pacientes foram submetidos a uma série de perguntas padronizadas para avaliação da ocorrência de sintomas associados com a sensação de boca seca. Durante o exame clínico foram registrados todos os sinais associados com xerostomia e hipossalialia. Todos os procedimentos de avaliação foram realizados pelo mesmo examinador, que foi calibrado para determinar, através de inspeção visual, os sinais de alerta mais importantes associados à xerostomia, tais como lábios secos e rachados, fissuras da língua, candidose e mucosa ulcerada.

Avaliação da saliva

Para a coleta de saliva, os indivíduos foram instruídos a não comer, beber ou fumar durante 1 h antes do exame. Todos os exames foram realizados entre 9:00 e 11:00 para minimizar as variações associadas ao ciclo circadiano. Inicialmente, a saliva não estimulada foi coletada (os indivíduos inclinavam a cabeça para permitir que o fluxo de saliva fosse depositado passivamente em um recipiente de vidro graduado). A saliva estimulada (mascar parafina por 5 minutos) foi coletada em outro recipiente de vidro graduado, previamente resfriado para evitar a formação de espuma. O pH foi analisado usando um medidor de pH digital (MPH 100 - Minipa, São Paulo, Brasil) a partir de 2 ml de saliva estimulada e, seguidamente, foi realizado o teste de capacidade tampão. Para tal, 0,5 ml de HCl (0,05 N) foi adicionado à amostra de saliva e então o valor foi registrado. Este procedimento foi repetido três vezes, com um volume de ácido final de 2 ml. Para calcular a capacidade tampão, a fórmula de Van Slyke foi utilizada: $\beta = \Delta Ca / \Delta pH$, onde β é a capacidade tampão, ΔCa é a quantidade do ácido adicionado em gm / L e ΔpH é a mudança no pH induzido pela adição do ácido¹⁶.

Análise estatística

Empregou-se o teste- t para determinar se existia qualquer diferença entre G1 e G2 em relação à idade, fluxo salivar não-estimulado e estimulado, pH e capacidade tampão. Foi utilizado ANOVA para determinar se existiam diferenças na capacidade tampão entre aqueles sob medicação xerogênica e aqueles que não utilizavam medicamentos. O teste de Newman-Keuls *post hoc* foi realizado para fazer comparação entre os dois grupos. Em seguida, uma série de regressões logísticas foi realizada para avaliar a relação entre medicamentos xerogênicos e a presença de outros sinais e sintomas nos indivíduos dos dois grupos. Empregou-se regressão logística univariada tendo-se como a variável dependente a quantidade de medicamentos xerogênicos utilizados e como variáveis independentes, os sinais e sintomas avaliados. As variáveis que se mostraram significativas na forma univariada foram incluídas no modelo de análise multivariada. A variável significativa do modelo multivariado tinha *odds ratio* com os respectivos intervalos de confiança

de 95% registrados. Todas as análises foram realizadas pelo programa SAS V.8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, E.U.A.). O teste t e ANOVA apresentaram níveis de significância de 5%. Todas as regressões logísticas tiveram níveis de significância de 10%.

RESULTADOS

A prevalência de doenças presentes nos indivíduos do grupo G1 é mostrada na figura 1. Os resultados, com referência aos sintomas e sinais clínicos associados à xerostomia ou hipossalialia são apresentados na Tabela 1. A Tabela 2 mostra a relação entre os sinais e sintomas bucais em relação ao uso de medicamentos. Os resultados que comparam os grupos G1 e G2, com referência à idade e características salivares (fluxo, capacidade tampão e pH), podem ser observados na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Os resultados precisam ser tratados com cuidado, pois não foi realizado cálculo de dimensão da amostra para se definir o número de indivíduos a serem incluídos no estudo. No entanto, deve-se enfatizar que o grupo controle foi constituído por indivíduos saudáveis, sem o uso de qualquer tipo de medicação. Este critério específico restringiu severamente a inclusão dos indivíduos, pois foi muito difícil encontrar pessoas idosas que não precisavam usar alguma forma de medicação.

Na comparação entre os grupos verificou-se que a idade média do G1 foi ligeiramente maior do que a idade dos participantes no G2, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Em relação ao gênero, houve predomínio feminino em ambos os grupos, mas essa diferença não interferiu nos resultados, pois os indivíduos foram pareados quanto a essa variável.

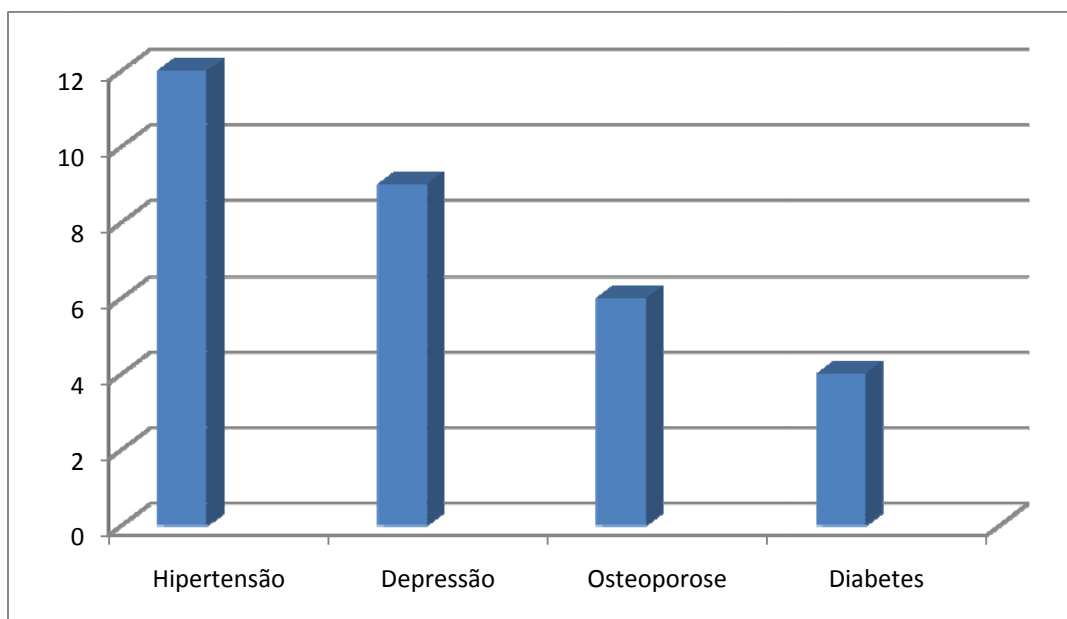


Figura 1- Número de indivíduos do grupo teste e presença de doenças

Tabela 1 - Sintomas descritos e sinais observados nos indivíduos do G1 e G2 relacionados à xerostomia/hipossalivação

<i>Sintomas</i>	G1 (n=20)	G2(n=20)
Boca seca	9	4
Ardor na mucosa e língua	6	0
Alteração gustatória	1	0
Alteração na fala	2	0
Sede frequente	8	1
Dificuldade de deglutição	5	2
<i>Sinais</i>		
Lábios secos e rachados	14	6
Língua fissurada	8	4
Candidose	6	1
Mucosa ulcerada	1	1

Tabela 2- Variáveis independentes utilizadas na regressão logística univariada, tendo-se o uso de medicamentos xerogênicos como variável dependente

<i>Sintomas</i>	<i>p</i>
Lábios secos e rachados	0.014*
Língua fissurada	0.052*
Candidose	0.41
Mucosa ulcerada	0.44
Ardor na mucosa e língua	0.14
Alteração gustatória	0.97
Alteração na fala	0.79
Sede frequente	0.15
Dificuldade de deglutição	0.12
Boca seca	0.084*

*nível de significância univariada $\alpha = 0.1$

Tabela 3- Estatística descritiva e resultados comparativos do teste t entre indivíduos do G1 e G2

	G1		G2		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
Variáveis					
Idade	69.6	5.90	68.25	8.25	0.55
Saliva estimulada	0.69	0.39	0.90	0.67	0.23
Saliva não estimulada	0.17	0.17	0.73	0.35	0.002*
Capacidade tampão	0.02	0.003	0.17	0.05	<0.001*
pH	6.71	0.55	6.95	0.42	0.12

Avaliação do registro histórico médico revelou que os indivíduos do grupo G1 apresentaram vários tipos de doenças, como hipertensão e depressão e que os medicamentos utilizados (antidepressivos e anti-hipertensivos) poderiam influenciar na saúde oral devido aos seus efeitos xerostômicos^{5, 6,17}.

Sabe-se que a prevalência de xerostomia é significativamente relacionada com a idade, e que há forte co-morbidade entre a prevalência de boca seca e uso de medicamentos¹⁶. No entanto, ainda há falta de dados consistentes capazes de elucidar os supostos efeitos indutores da xerostomia⁷. Por essa razão, recomenda-se que os idosos devam ser avaliados por uma equipe profissional multidisciplinar de atenção à saúde, no que diz respeito a potenciais problemas de saúde decorrentes de complicações pelo uso de medicamentos⁵.

A maior frequência de sinais bucais (determinados visualmente) e sintomas (com base nos relatos dos pacientes) foi observada em indivíduos de G1, com ênfase na ausência de queixas de ardência bucal no G2, e a baixa ocorrência de ulcerações da mucosa oral em ambos os grupos. Navazesh *et al.*^{16, 18} também demonstraram uma associação entre queixas de lábios e boca seca com a falta de saliva. No presente estudo, aqueles que apresentaram o maior número de sinais e sintomas associados com xerostomia e hipossalivação faziam uso de medicamentos relacionados a sintomas de boca seca e redução na produção salivar. É bem conhecido que os antidepressivos (agentes psicoativos de ação central) e anti-hipertensivos (medicamentos que atuam no sistema nervoso simpático) pertencem ao grupo de medicamentos que são os mais susceptíveis de interferir negativamente com a produção salivar¹⁹.

Análise de dados com referência às características da saliva estimulada e não-estimulada, capacidade de tamponamento e pH revelou alguns dados importantes. Embora não tenha ocorrido diferença significativa no fluxo salivar estimulado entre os grupos, foi observado que o valor médio da saliva estimulada para o G1 foi de 0,69 mL / min, enquanto que para G2 foi 0,90 mL / min. O volume de saliva estimulada <0,8 mL / min pode ser considerado como o ponto de corte para classificar um indivíduo como tendo hipossalivação². Contudo, de acordo com Guggenheimer e Moore²⁰, o sintoma de xerostomia pode ocorrer sem que haja uma redução mensurável na produção salivar. No entanto, a análise do volume de saliva não-estimulada demonstrou que G1 foi estatisticamente diferente da saliva de G2. Ele revelou que o uso contínuo de medicamentos interferia com a produção da saliva de repouso, embora sem se igualar com o valor geralmente considerado como sendo capaz de classificar um indivíduo com hipossalivação. No entanto, o valor de

saliva não estimulada de $\leq 0,16$ ml / min pode ser considerado como um melhor indicador de risco para lesão de cárie^{4,5}.

Para a análise de pH e capacidade tampão, foi usada saliva estimulada, pois a maioria dos indivíduos de G1 não foi capaz de produzir quantidade suficiente de saliva não-estimulada. No entanto, saliva estimulada é mais resistente do que a saliva não-estimulada no tocante às mudanças no pH durante a adição¹⁷ de HCl, que tem mostrado ser um bom indicador para determinar a capacidade de tamponamento na avaliação de parâmetros salivares relacionados com a saúde bucal²¹. Com relação aos valores correspondentes para pH, não houve variação importante quando os grupos foram comparados. Por outro lado, a capacidade tampão da saliva em G2 foi estatisticamente mais elevada ($p < 0,001$) do que G1. Isso mostra que os indivíduos do G1 podem estar sob risco maior de perda de minerais e lesão de cáries radiculares^{4,22}.

Embora o delineamento deste estudo não tenha sido longitudinal, mas um caso-controle, isto reforça a importância de se avaliar o uso de medicamentos xerostômicos em idosos.

Os médicos devem ser capazes de diagnosticar distúrbios salivares para fornecer o tratamento adequado para reduzir o impacto destes sobre a qualidade de vida do paciente^{5, 20,23}.

Deve-se ressaltar que o aumento da expectativa de vida da população acarretará na necessidade de profissionais qualificados para cuidar de pessoas idosas, pois o uso de medicamentos xerostômicos aumentará a chance de que eles possam apresentar sinais e sintomas relacionados à xerostomia, bem como alterações no fluxo salivar estimulado e capacidade tampão.

Conclusão

A utilização de medicamento aumenta a chance de que uma pessoa idosa possa apresentar sinais relacionados à xerostomia e alterações no fluxo salivar estimulado e capacidade tampão.

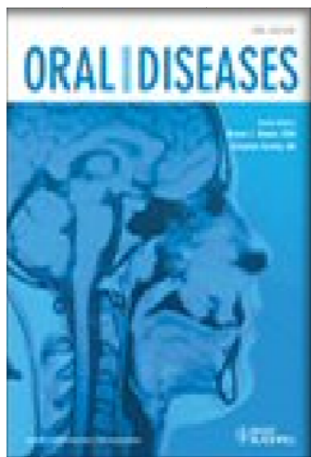
Agradecimento

Ao CNPq pelo apoio financeiro 485315/06.

Referências

1. Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl* 1996; 116: 1–70.
2. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73: 20–25.
3. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000; 79: 1652–1658.
4. Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 413–423.
5. Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 15S–20S.
6. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1997; 14: 33–47.
7. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165–176.
8. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 28–46.
9. Zussman E, Yarin AL, Nagler RM. Age- and flowdependency of salivary viscoelasticity. *J Dent Res* 2007; 86: 281–285.
10. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 221–239.
11. Ravald N, List T. Caries and periodontal conditions in patients with Sjögren syndrome. *Swed Dent J* 1998; 22: 97–103.
12. Almstahl A, Wikström M, Stenberg I, Jakobsson A, Fagerberg-Mohlin B. Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 1–8.
13. Gershen JA. Geriatric dentistry and prevention: research and public policy. *Adv Dent Res* 1991; 5: 69–73.

14. Moore PA, Guggenheimer J. Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent* 2008; 29: 50–55.
15. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and geriatric the patient. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 535–543.
16. Nederfors T. Xerostomia and Hyposalivation. *Adv Dent Res* 2000; 14: 48–56.
17. Lundgren M, Emilson CG, Österberg T, Steen G, Birkhed D, Steen B. Dental caries and related factors in 88- and 92-years-olds. Cross sectional and longitudinal comparisons. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 282–291.
18. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992; 71: 1363–1369.
19. Scully C, Felix DH. Oral medicine – update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J* 2005; 199: 423–427.
20. Guggenheimer J, Moore A. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:61–67.
21. Moritsuka M, Kitasako Y, Burrow MF, Ikeda M, Tagami J. The pH change after HCl titration into resting and stimulated saliva for a buffering capacity test. *Aust Dent J* 2006; 51: 170–174.
22. Guivante-Nabet C, Tavernier M, Trevoux M, Berenholc C, Berdal A. Active and inactive caries lesions in a selected elderly institutionalized French population. *Int Dent J* 1998; 48: 111–122.
23. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly people. *J Can Dent Assoc* 2006; 72: 841–846.



5.3 – Manuscrito 3: A clinical method for evaluating the saliva output of minor labial and palatal salivary glands

Encaminhado para a Revista Oral Diseases em 9 de setembro de 2010 e já submetido para 2ª. revisão

Artigo original: APÊNDICE – B

(Fator de impacto: 1.922; Extrato CAPES: A2)

**MÉTODO CLÍNICO DE AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO SALIVAR
DAS GLÂNDULAS SALIVARES MENORES
DO PALATO E LABIAIS SUPERIORES**

Autores:

Denise Pinheiro Falcão

Celi Novaes Vieira

Andy Wolff

Tayana Filgueira

Fernanda de Paula e Silva Nunes

Soraya Coelho Leal

Ana Cristina Barreto Bezerra

RESUMO

Objetivos: O principal objetivo do estudo foi verificar se uma versão modificada do teste de Schirmer pode ser implementada como uma ferramenta clínica para medir a taxa de secreção das glândulas salivares menores labiais superiores e do palato e verificar se o teste pode distinguir indivíduos com e sem queixa de xerostomia.

Métodos: Foi conduzido um estudo transversal em 144 indivíduos adultos, distribuídos em três grupos: grupo I (n = 24) com hipossalivação para os valores da saliva não-estimulada e estimulada devido a uma variedade de razões, o grupo II (n = 78) com hipossalivação parcial e o grupo III com 42 voluntários com fluxo salivar normal. **Resultados:** O valor médio ($\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$) das taxas de fluxo salivar labial nos grupos I, II e III foram respectivamente 3.2 ± 1.7 , 5.8 ± 3.9 e 9.0 ± 4.6 ($p < 0.001$). O resultado da saliva palatal para os 3 grupos foi de 1.0 ± 0.7 , 1.7 ± 1.8 e 2.4 ± 2.5 ($p = .0035$). O valor médio das taxas de fluxo salivar labial para os participantes com queixa e sem queixa de xerostomia foi de 5.1 ± 4.3 e 7.3 ± 4.1 ($p < 0.001$), enquanto os valores de saliva palatal foram de 1.4 ± 1.7 e 2.1 ± 2.0 ($p = 0.01$). **Conclusões:** Foi possível estabelecer valores referenciais do fluxo das glândulas salivares menores do lábio superior e palato, pois o teste foi eficaz para distinguir indivíduos com normossalialia e hipossalialia e em verificar maior prevalência de xerostomia em indivíduos com menores taxas de secreção.

Palavras-chave: teste de Schirmer, hipossalivação, saliva, glândula salivar menor, xerostomia, síndrome de Sjögren.

INTRODUÇÃO

A saliva é um fluido crítico necessário para a saúde bucal e sua exata mensuração é essencial para propósitos clínicos e de pesquisa (Atkinson, 1994; Navazesh e Kumar, 2008). Os três pares de glândulas salivares maiores somados às 300-500 glândulas salivares menores produzem cerca de 0.5 a 0.6 litro de saliva por dia (Watanabe e Dawes, 1988). O fluxo de saliva não-estimulada geralmente é de 0,3 a 0,4 mililitro por minuto (mL / min), mas a variabilidade é ampla (Dawes, 2008). Embora as glândulas salivares menores secretem apenas 6-10% do total de saliva (Dawes e Wood, 1973), elas têm funções estratégicas devido ao seu grupo de substâncias provenientes do sangue, que possuem importantes propriedades protetoras (Edgar WM, 1990; Navazesh e Kumar, 2008).

Diagnosticar um paciente como hipossalivador crônico é um desafio na prática clínica (Navazesh *et al.*, 1992) e é essencial para diagnóstico e prognóstico durante o atendimento do paciente odontológico (Sánchez-Guerrero *et al.*, 2002; Dawes, 2008). No entanto, os dentistas não costumam medir o fluxo salivar devido ao seu desconhecimento sobre a existência de processos simples de avaliação (Dawes 2008; López-Jornet *et al.*, 2006). Como resultado, a hipossalivação poderá deixar de ser diagnosticada na avaliação de pacientes assintomáticos. Por outro lado, os pacientes podem ser erroneamente diagnosticados como portadores de boca seca quando a xerostomia (sensação de boca seca) não é acompanhada pela diminuição da taxa de secreção salivar (Ferguson, 1996). Sabe-se que as glândulas salivares labiais podem afetar a sensação de boca seca, tanto em indivíduos com fluxo salivar total normal e subnormal. Portanto, a taxa de secreção dessas glândulas poderá explicar parcialmente esses aparentes paradoxos (Eliasson *et al.*, 2009). Além disso, alterações na composição salivar também têm sido apontadas como fatores que influenciam a percepção da boca seca (DiSabato-Mordarski e Kleinberg, 1996; Kleinberg e Wolff, 1998; Dawes, 2004).

Considerando que atualmente a avaliação da composição salivar não é uma prática factível para uso clínico, os esforços devem ser direcionados ao desenvolvimento de métodos simples para avaliar a produção de saliva das glândulas salivares menores.

As glândulas salivares menores são encontradas na mucosa do lábio superior e inferior, da língua, palato, bochechas e faringe. O filme salivar que reveste a superfície bucal correlaciona-se com a umidade e varia com a localização do tecido (Wolff e Kleinberg, 1998; Lee *et al.*, 2007). Este filme possui altos níveis salivares de imunoglobulina A secretora (sIgA), lactoferrina, ácido siálico e da atividade enzimática da peroxidase da saliva total. Esses fatores altamente concentrados na superfície da mucosa bucal são responsáveis pela defesa da mucosa (Lee *et al.*, 2007).

O teste de Schirmer é usado rotineiramente pelos oftalmologistas para medir a umidade do filme lacrimal como um método objetivo para identificar a síndrome de Sjögren, segundo os critérios da classificação Euro-Americana (Vitali *et al.* 2002). Como tiras de filtro de papel já foram utilizadas para sialometria anteriormente (Shern *et al.*, 1990; Sivarajasingam and Drummond, 1995; Eliasson *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2005; López-Jornet *et al.*, 2006), este estudo visa avaliar a confiabilidade de uma versão modificada do teste de Schirmer. Será verificado se o teste pode ser usado como uma ferramenta clínica para medir a função secretora das glândulas salivares menores do lábio superior e palato em indivíduos com normossalivação e hipossalivação. Espera-se que o teste possa elucidar os valores referenciais para a taxa de secreção da saliva labial superior e do palato para as respectivas condições e que consiga distinguir indivíduos com e sem queixa de xerostomia.

MATERIAIS E MÉTODOS

A taxa de fluxo da saliva total não estimulada menor que 0.1 mL/minuto é considerada como evidência de hipossalivação (Dawes, 2008). A distribuição dos indivíduos entre os grupos foi realizada de acordo com as taxas de fluxo da saliva total não estimulada (STNE) e da saliva total estimulada (STE): hipossalivação (grupo I) = STNE < 0.1 mL / min e STE < 0,7 mL / min, taxa de fluxo para hipossalivação parcial (grupo II) = STNE ≥ 0,1 e <0,3 mL / min e STE ≥ 0,7 e <1,0 mL / min ou um

dos fluxos com valor baixo e o outro normal, taxa de fluxo salivar normal (grupo III) = $STNE > 0,3$ e $STE \geq 1,0$ mL / min.

Considerando que cada 1 grama corresponde a 1 mL de saliva (Banderas *et al.*, 1997), a diferença de peso do frasco de coleta, antes e após a coleta, dividido pelo período de tempo utilizado, forneceu os valores para STNE e STE. As taxas de fluxo da saliva labial superior (SL) e da saliva palatal (SP) foram expressas em mililitros por centímetro quadrado por minuto ($mL/cm^2/min$) devido à pequena quantidade de SL e SP. Foi utilizada uma balança analítica (AW 320, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) para pesar os frascos de coleta.

Antes da coleta da amostra de saliva, avaliou-se a queixa de secura bucal realizando-se a seguinte pergunta: “Com que frequência você sente sua boca seca durante o dia?” (Thomson *et al.*, 1999). A presença de xerostomia foi considerada positiva para as respostas: sempre, quase sempre e com frequência.

Amostra

Um total de 144 indivíduos, com idades entre 18-88 anos (119 do sexo feminino, com idade média de 48 ± 16 e 25 do sexo masculino de idade média de 46 ± 23), foram recrutados no Hospital da Universidade de Brasília, Brasil, e foram examinados previamente pelos médicos para excluir os pacientes com estado de saúde seriamente comprometido. A amostra foi constituída de 24 indivíduos no Grupo I, 78 no Grupo II e 42 participantes no Grupo III. A amostra foi composta por fumantes e não-fumantes, indivíduos saudáveis e com doença crônica leve, como por exemplo, hipertensão, diabetes, depressão, síndrome de Sjögren, doenças endócrinas como hipotireoidismo e hipertireoidismo, em tratamento farmacológico ou não. Foram realizadas coletas de saliva entre às 8 e 10 horas da manhã. Os participantes foram instruídos a não fumar, comer, beber ou realizar quaisquer procedimentos de higiene bucal por pelo menos 2 horas antes das medições. E a beber água até duas antes das coletas de saliva para evitar que a variabilidade na hidratação do organismo pudesse afetar os resultados. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, e o consentimento informado foi obtido de cada paciente.

Coleta da saliva de glândulas salivares maiores

A STNE foi depositada em recipiente graduado pelo método de drenagem passiva. Os participantes foram instruídos a se sentarem em um ambiente tranquilo, em uma posição relaxada e com os olhos abertos. Esta última condição é necessária para evitar qualquer tipo de estresse que poderia interferir na produção salivar. Antes de iniciar a coleta, foi solicitado que engolissem a saliva presente. Em seguida, a saliva drenava passivamente no recipiente coletor durante cinco minutos (Navazesh e Christensen, 1982). A STE foi obtida por meio de estímulo mecânico, usando-se um cilindro de látex esterilizado, no tamanho padrão de 1,0 cm atado a um fio dental para evitar a sua ingestão. Os indivíduos foram instruídos a mastigar o látex continuamente por 5 minutos e durante este período poderiam eliminar a saliva no recipiente coletor, previamente pesado.

Coleta da saliva de glândulas salivares menores

Primeiramente, os examinadores posicionavam no palato mole a tira de teste de Schirmer pré-pesada (Ophthalmos Indústria, São Paulo, SP, Brasil) e, após o período de um minuto, removiam e pesavam novamente. Depois, realizavam a medição na mucosa labial superior.

Para medir a SP, a mucosa era cuidadosamente seca com ar comprimido e, logo em seguida, a tira de teste de Schirmer era posicionada (Fig. 1a). A tira foi suavemente colocada sobre a mucosa para evitar estimulação indesejada. Ela permaneceu durante um minuto e depois foi imediatamente pesada para evitar a perda de peso por evaporação. O peso líquido foi obtido calculando-se a diferença entre o segundo e o primeiro peso. A SL foi avaliada seguindo-se a metodologia acima, posicionando-se a mesma sobre o rebordo gengival superior da região de canino esquerdo para o direito (figura 1b), permitindo-se que o lábio recobrisse a tira. O participante foi orientado a manter a boca aberta e respirar pelo nariz durante o período das coletas.

Importante ressaltar que a área total da tira de Schirmer é de 3 cm², portanto o valor da taxa de secreção encontrado foi dividido por 3 para se obter a unidade de medição que correspondesse à $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$.

Análises estatísticas

Os dados foram analisados com o *Statistical Packidade for Social Sciences* (SPSS ® versão 17,0 para Windows ®, SPSS Inc. / IBM Grupo, de Chicago, E.U.A.), e R (GNU, *General Public License*, versão 2.9.2 para Windows ®, Core R Team, Viena, Áustria). Foi necessário o nível de significância de 5% (bicaudal) para considerar a significância estatística. Foram realizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene para testar a normalidade e homogeneidade das variâncias dos tipos de saliva (STNE, STE, SL e SP). O teste de Kruskal-Wallis, para verificar se houve diferença significativa das médias dessas variáveis entre grupos de pacientes. O teste *post hoc* de Dunn, um teste não-paramétrico de comparações múltiplas, foi executado com um nível de significância de 5% para identificar quais pares de grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes em relação aos tipos de saliva e também foi utilizada para a idade. O teste de correlação de Spearman foi utilizado com nível de significância de 1% (bicaudal) para verificar a existência de correlação entre os tipos de saliva. O teste não-paramétrico qui-quadrado foi realizado para verificar a significância estatística da diferença na proporção de indivíduos com xerostomia entre os grupos. Seguidamente, usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney U, com um nível de significância de 5%, para examinar se a diferença das variáveis SL e SP era estatisticamente significativa nos indivíduos com e sem queixa de xerostomia entre os grupos I e III.

RESULTADOS

Os valores médios para cada tipo de fluxo salivar entre os grupos de pacientes estão apresentados na Tabela 1. O teste de Dunn mostrou para SL diferença estatisticamente significativa entre todos os pares de grupos. Contudo, para a SP, entre os grupos I e III (Tabela 1). Verificou-se correlações significativas entre os tipos de fluxo salivar (Tabela 2) principalmente entre STNE com STE ($r_s = 0,700$, $p < 0,001$), seguido pela STNE com SL ($r_s = 0,502$, $p < 0,001$), STE com SL ($r_s = 0,486$; $p < 0,001$) e SL com SP ($r_s = 0,328$, $p < 0,001$). A média de idade no grupo I (59 ± 11) foi maior do que a do grupo II (48 ± 18) e do grupo III (39 ± 14) e o teste de Dunn mostrou diferenças significativas entre cada par de grupos de idade (figura 2). Foi constatada a presença de fluxo salivar menor em indivíduos com queixa de

xerostomia (Tabelas 3 e 4), sendo sua prevalência de 88% no grupo I e de 44% e 24% respectivamente nos grupos II e III. Não houve diferença estatisticamente significativa para SL e SP nos indivíduos com e sem queixa de xerostomia entre os grupos I e III (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Considerando a possibilidade de que a diminuição da atividade das glândulas salivares menores pode ser um sinal precoce de hipossalialia e de algumas patologias sistêmicas, é importante ressaltar que o principal objetivo deste estudo foi validar um método simples para avaliar a taxa de secreção das glândulas salivares menores da mucosa labial superior e do palato. Para este fim, foi verificado se o teste modificado de Schirmer poderia distinguir entre indivíduos com fluxo salivar normal dos que possuíam hipossalialia e, depois, avaliar se o teste poderia elucidar valores referenciais para a saliva labial e palatal para essas condições e distinguir pacientes com e sem queixa de xerostomia.

Os resultados da correlação de Spearman estão de acordo com um estudo anterior, que estabeleceu uma correlação positiva moderada entre STNE com STE (Suh *et al.*, 2007). Esse fato pode explicar a presença de sinais clínicos de boca seca na ocorrência de baixa quantidade de saliva das glândulas salivares maiores. Contudo, ainda há necessidade de esclarecer as causas da xerostomia quando o fluxo salivar encontra-se dentro dos padrões de normalidade. Apesar do teste de correlação apresentar resultados estatisticamente significativos (Tabela 2), os dados podem ser considerados clinicamente relevantes entre a STNE com a STE ($r_s = 0,700$), como verificado anteriormente (Suh *et al.* 2007), e entre a STNE com SL ($r_s = 0,502$). Por esta razão, a SL pode ser mais confiável para prever hipossalivação e xerostomia do que a SP, pois a correlação de Spearman deste último com a STNE e a STE foi respectivamente de 0,197 e 0,174. Ademais, foi previamente verificado que a saliva das glândulas labiais podem promover a sensação de boca seca, tanto em indivíduos com fluxo salivar normal quanto subnormal (Eliasson *et al.*, 2009).

Os resultados mostraram que o teste detectou valores médios diferentes entre os grupos (Tabela 1). Verificou-se em um intervalo de confiança de 95% que valores médios abaixo de 3.9 para a SL e de 1.3 para a SP estiveram presentes em indivíduos com hipossalivação (grupo I), enquanto que, valores acima de 7.6 para a SL e de 1.6 para a SP, em indivíduos com normossalivação (grupo III). Assim, os valores referenciais encontrados neste estudo poderão orientar o monitoramento dos tratamentos da hipossalialia.

Tiras de filtro de papel já foram validadas para mensurar a secreção salivar durante um período fixo (Sivarajasingam e Drummond, 1995; Ferguson, 1996; Won *et al.*, 2001, Lee *et al.*, 2002, Chen *et al.*, 2005; Fontana *et al.*, 2005; López-Jornet, 2006). Há um estudo no qual a taxa de fluxo da glândula salivar menor foi medida com fita de papel filtro e foi também comparada com o fluxo da STNE e STE UWS (Shern *et al.*, 1990). No entanto, o tamanho da amostra foi pequeno e, embora se tenha mencionado que a coleta foi realizada pela manhã, não foi especificado o horário da mesma (Tabela 6). Já foi demonstrada correlação positiva entre a taxa de secreção das glândulas do palato mole com a STNE em mulheres em um estudo com normossalivadores (Won *et al.*, 2001). Além disso, não existem estudos que já tenham comparado as taxas de fluxo salivar da SL e SP com STNE e STE entre grupos estratificados, como hipossalivadores, hipossalivadores parciais e normossalivadores. Exceto um, que comparou as taxas de secreção das glândulas salivares menores do lábio inferior e a do palato mole e a saliva residual de diferentes regiões da boca com a STNE em normossalivadores e dois grupos estratificados de hipossalivadores (Tabela 6) (Lee *et al.*, 2002). Portanto, há falta de valores referenciais consistentes que tenham sido validados através de métodos simples de medição da SL e SP. É importante destacar que o Periotron é um equipamento de medição confiável e foi usado em 4 estudos mostrados na tabela 6. Contudo, os valores obtidos não foram concordantes entre eles. Pode-se verificar que alguns estudos não coletaram STNE para se distinguir hipossalivadores dos normossalivadores. Alguns autores se basearam no relato dos pacientes para supor que o fluxo era normal, o que é algo muito passível de engano. Consequentemente faltaram dados importantes para se estabelecer uma correlação entre as taxas de secreção das glândulas salivares menores com as maiores. Portanto, esses estudos não conseguiram elucidar valores referenciais consistentes. Assim, é fundamental a

realização de outros estudos com delineamentos semelhantes e que usem o Periotron, como também, outros métodos simples para medir a taxa de secreção das glândulas salivares menores. É importante ter disponibilidade de outras opções de mensurações confiáveis para que o profissional possa escolher o que lhe for mais adequado.

Os achados deste estudo corroboram trabalhos anteriores que verificaram que indivíduos xerostômicos apresentam fluxo salivar reduzido quando comparados aos não xerostômicos (Tabelas 3 e 4). É sabido que além do fluxo salivar das glândulas salivares maiores existem outros indicadores de risco para a queixa de xerostomia. A composição da saliva e a variação da produção regional de saliva das glândulas salivares menores são fatores que devem ser considerados. A prevalência de indivíduos com xerostomia foi maior no grupo I (n = 21; 88%) do que no grupo II (n = 34; 44%) e III (n = 10; 24%). Os resultados mostraram que seis pessoas (3%) com hipossalialia (grupo I) não apresentavam queixa de xerostomia, enquanto que 10 indivíduos (24%) com normossalialia (grupo III) queixaram-se de sensação de boca seca (Tabela 5). Dos 10 pacientes que se queixavam de xerostomia no grupo III, cinco (50%) tiveram seus valores de SP compatíveis com os valores de referência de hipossalialia ($<4.0 \mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$). Embora a diferença da SL e SP entre os queixosos e não queixosos de xerostomia não tenha sido estatisticamente significativa, a baixa prevalência (12%) de pacientes que não se queixaram de xerostomia no grupo I e, também, a baixa prevalência de queixa de xerostomia no grupo III (24%), mostra que o teste pode ser um bom preditor para a xerostomia. Além disso, a diminuição de saliva, principalmente proveniente da região posterior do palato e da mucosa labial pode agravar a sensação de boca seca, mesmo na presença de função normal das glândulas salivares maiores (Moutsopoulos e Kassan, 2004; Eliasson *et al.*, 2009).

No que se refere aos valores médios da SL e SP, os resultados estão em conformidade com estudos anteriores que mostraram que a produção palatal apresenta taxas inferiores as da labial superior (Tabela 6) (Shern *et al.*, 1990; Sivarajasingam e Drummond, 1995; Eliasson *et al.*, 2009). É bem conhecido o papel da saliva para o paladar, como para a manutenção da integridade dos botões gustativos. O palato mole também tem um papel importante para gustação. A

diminuição da saliva pode ser uma explicação para os altos limiares gustativos na região do palato mole em indivíduos idosos, quando comparados com indivíduos mais jovens (Ikeda *et al.* 2002). A idade média no grupo I (58 ± 11) foi maior do que a do grupo II (50 ± 18) e III (39 ± 14), muito embora não se possa afirmar que a idade, isoladamente, explique a ocorrência de hipossalivação e xerostomia. Porém, está bem estabelecido que o uso de vários medicamentos é capaz de alterar os padrões salivares. Entretanto, seu uso pode ocorrer em todos os grupos etários, apesar da ocorrência ser mais comum em pessoas idosas (Field *et al.*, 2001). Por conseguinte, é importante considerar que a queda da percepção gustativa pode estimular o aumento do consumo de sal e ou de açúcar, colocando a saúde em risco. Neste contexto, o desenvolvimento de métodos simples de avaliação da produção salivar é relevante.

Na população geral, 6-29% dos indivíduos se queixam de xerostomia, quando questionados diretamente, e sua prevalência em alguns portadores de doenças crônicas, como artrite reumatoide, pode ser aproximadamente de 50% (Uhlig *et al.*, 1999). Em um estudo com mais de 600 pacientes com suspeita de síndrome de Sjögren (SS), 15% dos que possuíam SS primária e 26% daqueles com SS secundária não se queixavam de xerostomia (Daniels e Whitcher, 1994). É importante ressaltar que a biópsia de glândulas salivares menores tem sido referida como ferramenta valiosa para o diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Entretanto, alguns pacientes podem não apresentar presença significativa de infiltrado de linfócitos, enquanto que outros sem a doença podem apresentar sialoadenite focal (Pennec *et al.*, 1990; Gerli *et al.*, 1997). Considerando que o cirurgião-dentista é o profissional de saúde que tem acesso frequente à boca, o mesmo não deve subestimar a avaliação salivar, restringindo o exame apenas para a STNE e STE, mas também avaliar a saliva das glândulas salivares menores. A diminuição da secreção das glândulas salivares menores pode ser considerada um indicador de risco e pode representar o primeiro sinal de algumas doenças que não tenham sido previamente diagnosticadas no paciente. Além disso, o envolvimento da glândula salivar labial menor é o tecido mais acometido pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), possivelmente devido à maior expressão tecidual de histocompatibilidade dos antígenos patogênicos por tecidos salivares e a acessibilidade dos linfócitos nas glândulas (Soares *et al.*, 2005). A biópsia é

essencial para estabelecer o diagnóstico correto da DECH crônica (Nash *et al.*, 2006). Paradoxalmente, os maiores conhecimentos histopatológicos da DECH aguda proveem de biópsias de pele devido ao elevado risco infeccioso e de risco de outras complicações (Woo *et al.*, 1997). Portanto, esta metodologia para monitorar a atividade funcional das glândulas salivares labiais poderá ser de grande valia para diagnosticar, prever e / ou prevenir algumas doenças bucais e complicações sistêmicas.

Até este momento, havia falta de maiores subsídios que respaldassem o estabelecimento de valores referenciais para a SL e SP. Portanto, este estudo mostrou que o teste de Schirmer modificado, usado em região de glândula salivar labial superior é um instrumento válido e confiável. Concluindo, o teste foi capaz de estabelecer valores referenciais, de distinguir entre adultos com normossialia e hipossialia e de detectar maior prevalência de xerostomia em indivíduos com menores taxas de secreção da saliva labial superior e do palato.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) do Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil (número de concessão: 485375/06-0).

Somos gratos a Janara Miranda e Simone Fernandes pela grande colaboração.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Falcão DP, Bezerra ACB, CN Vieira delinearão o estudo e realizaram a revisão de literatura. Falcão DP, Leal, SC, e Wolff A realizaram a análise e interpretação dos dados e prepararam a primeira versão do documento. Falcão DP, Vieira CN, T Filgueira e Nunes FPS realizaram a execução e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. Atkinson JC, Wu AJ (1994). Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. *JADA* 125: 409-416.
2. Banderas-Tarabay JA, Gonzales-Begne M, Sanchez-Garduno M, Millan-Cortez E, Lopez-Rodriguez A, Vilchis-Velazquez A (1997). The flow and concentration of proteins in human whole saliva. *Salud Publica Mex* 39: 433-41.
3. Chen A, Wai Y, Lee L, Lake S, Woo S (2005). Using the modified Schirmer's test to measure mouth dryness: A preliminary study. *J Am Dent Assoc* 136:164-170.
4. Daniels TE, Whitcher JP (1994). Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca: analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 37: 869-877.
5. Dawes C (2004). How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res* 38: 236-240.
6. Dawes C (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *JADA* 139: 18-24.
7. Dawes C, Wood M (1973). The contribution of the oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Archs oral Biol* 18: 337-342.
8. DiSabato-Mordarski T, Kleinberg I (1996). Measurement and comparison of the residual saliva on various oral mucosal and dentition surfaces in humans. *Arch Oral Biol* 41: 655-665.
9. Edgar WM (1990). Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J* 169: 96-98.
10. Eliasson L, Birkhed D, Heyden G, Strömberg N (1996). Studies on human minor salivary gland secretions using the Periotron method. *Arch Oral Biol* 41:1179-1182.
11. Eliasson L, Birkhed D, Carlén A (2009). Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Arch Oral Biol* 54: 263-267.
12. Ferguson, DB (1996). The flow rate of unstimulated human labial gland saliva. *J Dent Res* 75: 980-985.
13. Field EA, Fear S, Higham SM, Ireland RS, Rostron J, Willetts RM, Longman LP (2001). Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attending general dental practice. *Gerodontology* 18: 21-24.
14. Fontana M, Zunt S, Eckert GJ, Zero D (2005). A screening test for unstimulated salivary flow measurement. *Oper Dent* 30: 3-8.
15. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, Fiandra E, Vitali C (1997). Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjogren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Rheumatology* 36: 969-975.
16. Ikeda M, Ikui A, Tomita H (2002). Gustatory function of the soft palate. *Acta Otolaryngol* 546: 69-73.

17. Kassan SS, Moutsopoulos HM (2004). Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med* 164: 1275-1284.
18. Lee SK, Lee SW, Chung SC, Kim YK, Kho HS (2002). Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions in patients with dry mouth. *Arch Oral Biol* 47:637-641.
19. Lee JY, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS (2007). Comparison of the composition of oral mucosal residual saliva with whole saliva. *Oral Dis* 13: 550-4.
20. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A (2006). A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med* 35: 244-248.
21. Nash RA, McSweeney PA, Nelson JL et al. (2006). Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis: resolution of dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 54:1982–1986.
22. Navazesh M, Christensen CM (1982). A comparison of whole resting and stimulated salivary measurement procedures. *J of Dental Res* 61: 1158-1162.
23. Navazesh M, Christensen C, Brightman V (1992). Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunction. *J Dent Res* 71:1363-1369.
24. Navazesh M, Kumar SKS (2008). Measuring salivary flow. Challenges and opportunities. *JADA* 139: 35-40.
25. Pennec YL, Leroy JP, Jouquan J, Lelong A, Katsikis P, Youinou P (1990). Comparison of labial and sublingual salivary gland biopsies in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 49: 37-39.
26. Sánchez-Guerrero J, Aguirre-García E, Pérez-Dosal MR, Kraus A, Cardiel M H, Soto-Rojas A E (2002). The wafer test: a semi-quantitative test to screen for xerostomia. *Rheumatology* 41: 381-389.
27. Shannon IL (1966). Climatological effects on human parotid gland function. *Arch Oral Biol* 11: 451–453.
28. Shern RJ, Fox PC, Cain JL, Li SH (1990). A method for measuring the flow of saliva from the minor salivary glands. *J Dent Res* 69:1146-1149.
29. Shoji N, Sasano T, Inukai K, Satoh-Kuriwada S, Iikubo M, Furuuchi T, Sakamoto M (2003). A simple yet accurate method for detecting and quantifying secretions from human minor salivary glands using the iodine-starch reaction. *Arch Oral Biol.* 48: 761-765.
30. Sivarajasingam V, Drummond JR (1995). Measurements of human minor salivary gland secretions from different oral sites. *Arch Oral Biol* 40: 723-729.
31. Soares AB, Faria PR, Magna LA et al. (2005). Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med* 34: 368–373.
32. Suh KI, Lee JY, Chung JW, Kim YK, Kho HS (2007). Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil* 34: 739-744.
33. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM (1999). The xerostomia inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dental Health* 16: 12-17.
34. Uhlig T, Kvien TK., Jensen JL, Axell T (1999). Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 7: 415 - 422.

35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus group. *Ann Rheum Dis* 61: 554–558.
36. Watanabe S, Dawes C (1988). The effects of different foods and concentrations of citric acid on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 33: 1-5
37. Wolff M, Kleinberg I (1998). Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators. *Arch Oral Biol* 43: 455-462.
38. Won S, Kho H, Kim Y, Chung S, Lee S. Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions (2001). *Arch Oral Biol* 46:619-624.
39. Woo SB, Lee SJ, Schubert MM (1997). Graft-vs.-host disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 8: 201–216.



Figura 1a – Posicionamento da tira de Schirmer na região de glândulas salivares de palato mole



Figura 1b - Posicionamento da tira de Schirmer antes da deposição do lábio sobre a mesma

Tabela 1 - Taxas de secreção (média \pm DP) das glândulas salivares maiores ($\mu\text{L}/\text{min}$) e menores ($\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{min}$)

		Fluxos			significância		
		Grupo I	Grupo II	Grupo III	total	nos grupos	entre grupos
STNE	média	0.01	0.28	0.72	0.36	<0.001*	(I – II) (I – III) (II – III) †
	DP	0.02	0.14	0.34	0.32		
	95% IC	0.0 – 0.09	0.0 – 0.8	0.3 – 2.2	0.31 – 0.42		
STE	média	0.21	0.7	1.61	0.88	<0.001*	(I – II) (I – III) (II – III) †
	DP	0.20	0.36	0.55	0.53		
	95% IC	0.0 – 0.64	0.62 – 1.7	1,0 – 3.28	0.78 – 0.99		
SL	média	3.2	5.8	9.0	6.3	<0.001*	(I – II) (I – III) (II – III) †
	DP	1.7	3.9	4.6	4.3		
	95% IC	2.4 – 3.9	4.9 – 6.7	7.6 – 10.5	5.6 – 7.0		
SP	média	1.0	1.7	2.4	1.8	0.035*	I - III †
	DP	0.7	1.8	2.5	1.9		
	95% IC	0.7 – 1.3	1.3 – 2.1	1.6 – 3.2	1.4 – 2.1		

Grupo de Variáveis: Fluxos salivares dos grupos

* p-valor com nível de significância de 0.05 level of significância com o teste Kruskal Wallis

† Diferença estatisticamente significante com o teste de Dunn entre os pares de grupos

Tabela 2 - Correlações entre as taxas de fluxo

			STNE	STE	LS	PS
Correlação Spearman	de STNE	Coeficiente de correlação	1.000	.700**	.502**	.197*
		Sig. (bicaudal)		.000	.000	.018
	STE	Coeficiente de correlação	.700**	1.000	.486**	.174*
		Sig. (bicaudal)	.000		.000	.037
	SL	Coeficiente de correlação	.502**	.486**	1.000	.328**
		Sig. (bicaudal)	.000	.000		.000
	SP	Coeficiente de correlação	.197*	.174*	.328**	1.000
		Sig. (bicaudal)	.018	.037	.000	

** Correlação significativa no nível de 0.01 (bicaudal).

* Correlação significativa no nível de 0.05 (bicaudal).

Tabela 3 - Taxa de fluxo salivar para indivíduos com xerostomia (n=65) e sem xerostomia (n=79)

	Xerostomia	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95% para a Média	
				Limite inferior	Limite superior
STNE	sim	0.24*	0.26	0.18	0.31
	não	0.46	0.34	0.39	0.54
STE	sim	0.63*	0.56	0.49	0.77
	não	11.01	6.32	9.59	10.24
LS	sim	5.1*	4.3	4.0	6.2
	não	7.3	4.1	6.4	8.2
PS	sim	1.4**	1.7	0.9	1.8
	não	2.1	2.0	1.6	2.6

Diferença significativa com o teste Mann-Whitney U com IC de 95% para taxa de fluxo salivar.

Grupo de variáveis: xerostomia.

**p < 0.001 e **p = 0.01*

Tabela 4 - Prevalência de xerostomia entre os grupos

		<i>Grupo I</i>		<i>Grupo II</i>		<i>Grupo III</i>		total		Associação	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	<i>p</i> -valor	Linear-por-Linear
Xerostomia	<i>Sim</i>	21	(88)	34	(44)	10	(15)	65	(45)	<0.001*	0.000*
	<i>Não</i>	3	(12)	44	(56)	32	(76)	79	(55)		

*Teste *Chi-Square* $p < 0.001$ (*bicaudal*)

Tabela 5 - SL e SP entre indivíduos com e sem xerostomia nos grupos

			Intervalo de Confiança de 95% para a média					
			Mediana	Média	Desvio Padrão	Limite Inferior	Limite Superior	<i>*p-valor</i>
Hipossalivador (Grupo I)	LS	sim	10.7	9.6	5.1	7.3	12.0	1.0
		não	5.4	9.5	7.3	-8.9	27.1	
	PS	sim	2.1	2.9	2.4	1.7	4.0	.023
		não	3.6	3.7	1.4	1.0	6.3	
Normossalivador (Grupo III)	LS	sim	5.9	11.4	9.9	7.2	15.6	.130
		não	7.0	8.3	4.0	6.6	9.7	
	PS	sim	1.5	2.7	3.1	0.4	4.9	.850
		não	1.5	2.3	2.3	1.5	3.1	

Grupo de variável: Xerostomia

* Teste de Mann-Whitney U

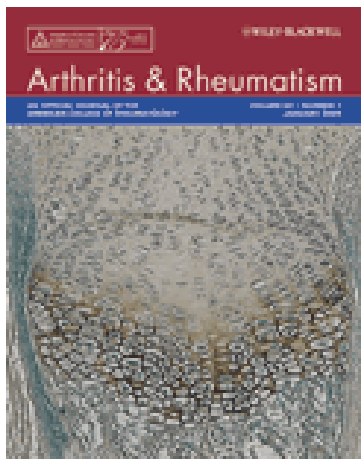
Estudo	Shern <i>et al.</i> ^a 1990		Sivarajasingam and Drummond ^b 1995		Eliasson <i>et al.</i> ^b 1996		Lee <i>et al.</i> , 2002		Shoji <i>et al.</i> ^b 2003		This study ^c	
	Normo	Hipo	---	---	---	---	Normo	Hipo	---	---	Normo	Hipo
Método de coleta	Periotron		Periotron		Periotron		Periotron		Iodine-starch reaction		Schirmer test strip	
Total de participantes	14		99		127		40		10		66	
Indivíduos/STNE (mL/min)	0.54±0.19	---	---	---	---	---	0.43±0.33	0.05±0.04	---	---	0.72±0.34	0.01±0.02
Idade(média)	37		17 a 81		22 a 89 (55)		22 a 74 (43)		22 a 23		19 a 76 (46)	
Medication useUsuários de medicamentos	nenhum		nenhum		yes		yes		nenhum		alguns	
Fumantes	--		--		alguns				---		alguns	
Jejum (horas)	--		1		---		2		1		2	
Hora da coleta	manhã		14 às 17		8 às 12		8 à 11		9 à 10		8 às 10	
Período da coleta (segundos)	30		30		diferente/região		30		120		60	
*Glândulas salivares menores – regiões (µL/cm ² /min)							Normo	Hipo			Normo	Hipo
SP	0.68±0.32		0.56±0.25		0.91±0.08		3.2±2.9 2.5±2.6				2.4±2.5 1.0±0.7	
SMLS			1.4±0.73								9.0±4.6 3.2±1.7	
SMLI	0.92±0.48		2.19±1.0		4.76±0.31		1.9±1.2 1.0±0.6		0.49± 0.28			
SMB	2.59±0.94		2.98±1.0		16.0±0.7		---		---			
SML	---		3.03±1.49		---		---		---			

*SP – saliva palatal; SMLS – saliva da mucosa labial superior; SMLI – saliva da mucosa labial inferior; SMB – saliva da mucosa bucal; SML – saliva da mucosa lingual

a-Foram usados a media dos valores das 2 coletas realizadas

b- não foi coletada a STNE para que se pudesse distinguir os normossialicos dos hipossialicos para depois se efetuar comparações com as taxas de fluxo salivar das glândulas salivares menores with minor salivary glands values.

c-foram excluídos os hipossalivadores parciais



5.4 - Artigo 4: Efficacy and Safety of an Intraoral Electrostimulation Device for Xerostomia Relief: A Multicenter Randomized Trial

Artigo aceito para publicação na Revista Arthritis & Rheumatism

Artigo original: APÊNDICE - C

(Fator de impacto: 7.332; Extrato CAPES: A1)

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UM DISPOSITIVO PARA ELETROESTIMULAÇÃO INTRABUCAL E ALÍVIO DA XEROSTOMIA: UM ENSAIO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO

Autores:

Frank P. Strietzel¹, Gloria I. Lafaurie², Gloria R. Bautista Mendoza³, Ivan Alajbeg⁴, Slavica Pejda⁵, Lea Vuletić⁶, Rubén Mantilla⁷, Denise P. Falcão⁸, Soraya C. Leal⁹, Ana C. Barreto Bezerra¹⁰, Simon D. Tran¹¹, Henri A. Ménard¹², Suguru Kimoto¹³, Shaoxia Pan¹⁴, Rafael A. Martín-Granizo¹⁵, M. Lourdes Maniegas Lozano¹⁶, Susan L. Zunt¹⁷, Cheryl A. Krushinski¹⁸, Dario Melilli¹⁹, Giuseppina Campisi²⁰, Carlo Paderni²¹, Sonia Dolce²², Juan F. Yepes²³, Liselott Lindh²⁴, Meltem Koray²⁵, Gonca Mumcu²⁶, Sharon Elad²⁷, Itai Zeevi²⁸, Beatriz C. Aldape Barrios²⁹, Rodrigo M. López Sánchez³⁰, Ben Z. Beiski³¹, Andy Wolff³², Yrjö T. Kontinen³³

- 1 MD, DDS, CharitéCentre for Dental, Oral and Maxillary Medicine, Department of Oral Medicine, Dental Radiology and Oral Surgery, Charité Universitätsmedizin Berlin (Berlin, Germany)
- 2 DDS, Departamento de Periodontología, Instituto UIBO, Facultad de Odontología, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia)
- 3 MS (statistics), Facultad de Odontología, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia)
- 4 DMD, PhD, Department of Oral Medicine, University of Zagreb (Zagreb, Croatia)
- 5 DMD, Department of Oral Medicine, University of Zagreb (Zagreb, Croatia)
- 6 DMD, Department of Physiology, University of Zagreb (Zagreb, Croatia)
- 7 MD, Clínica de Artritis y Rehabilitación (Bogotá, Colombia)
- 8 MHS, Departamento de Odontologia, Universidade de Brasilia (Brasilia, Brazil)
- 9 PhD, Departamento de Odontologia, Universidade de Brasilia (Brasilia, Brazil)
- 10 PhD, Departamento de Odontologia, Universidade de Brasilia (Brasilia, Brazil)
- 11 DMD, PhD, Faculty of Dentistry, McGill University (Montreal, Canada)
- 12 MD, Department of Rheumatology, McGill University and McGill University Health Center (Montreal, Canada)
- 13 DDS, PhD, Department of Gnatho-Oral Prosthetic Rehabilitation, Nihon University School of Dentistry at Mastudo (Mastudo, Japan)
- 14 DMD, Department of Prosthodontics, School and Hospital of Stomatology, Peking University, (Beijing, China)
- 15 MD, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain)
- 16 MD, DMD, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain)
- 17 DDS, MS, Oral Pathology, Medicine & Radiology DS S110, School of Dentistry, Indiana University (Indianapolis, IN, USA)

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de um dispositivo de eletroestimulação intrabucal no tratamento da xerostomia. O dispositivo possui eletrodos estimuladores, um circuito eletrônico e uma fonte de energia. Esta última fornece eletroestimulação ao nervo lingual, através da mucosa bucal a fim de melhorar o fluxo salivar.

Métodos: O dispositivo foi testado em uma amostra de pacientes com xerostomia devido à síndrome Sjögren e outras condições *sicca*. O estudo foi realizado em um ensaio clínico prospectivo randomizado multicêntrico conduzido em duas fases. A fase I foi conduzida em duplo-cego cruzado delineada para comparar os efeitos elétricos do dispositivo usado por um mês no modo ativo e no mês seguinte, no modo placebo. A fase II foi realizada durante 3 meses no modo aberto para avaliar a influência de longo prazo do dispositivo no modo ativo. O objetivo foi avaliar a melhoria da intensidade da xerostomia em relação à linha de base.

Resultados: Foram randomizados um total de 114 indivíduos. Na fase I, o dispositivo no modo ativo teve melhor desempenho em relação à severidade da xerostomia relatada pelo paciente ($p < 0,002$), frequência de xerostomia ($p < 0,05$), comprometimento da qualidade de vida ($p < 0,01$) e dificuldade de deglutição ($p < 0,02$). No final da fase II, foram observadas melhoras estatisticamente significativas para a severidade da xerostomia relatada pelo paciente ($p < 0,0001$), frequência da xerostomia ($p < 0,0001$), desconforto bucal ($p < 0,001$), dificuldade de fala ($p < 0,02$) e dificuldade para dormir ($p < 0,001$) e para a taxa de fluxo salivar da saliva de repouso ($p < 0,01$).

Conclusão: O uso diário do dispositivo aliviou a secura bucal, o desconforto e algumas consequências da xerostomia, tais como a dificuldade na fala e para dormir, e aumentou a produção de saliva. Os resultados mostram um efeito cumulativo positivo do dispositivo durante o período do estudo, desde a linha de base até o término do ensaio.

INTRODUÇÃO

A xerostomia, ou seja, a sensação subjetiva de boca seca é uma característica da síndrome de Sjögren. Este sintoma está frequentemente associado com dificuldades na deglutição, fala e sono. A xerostomia pode indicar que a produção salivar está diminuída, expondo os pacientes a um maior risco para a cárie dentária, doença periodontal e outras infecções bucais.^{1,2} A secreção salivar é regulada pelo arco reflexo autonômico. Impulsos aferentes induzidos pela estimulação química (paladar), estimulação mecânica (como mastigar o alimento, percepção tátil de corpos estranhos na boca, ou, por exemplo, os movimentos dos músculos da língua) ou pela estimulação elétrica da mucosa bucal, são transportados para o núcleo solitário na medula através do nervo facial (VII) e glossofaríngeo (IX). Estímulos provenientes de outras áreas do corpo, como olfato e visão também são integrados no núcleo solitário. As vias eferentes para as glândulas sublingual e submandibular são transmitidas através do gânglio submandibular pelo nervo facial; através do gânglio ótico, para as glândulas parótidas pelo nervo glossofaríngeo, levando à salivação.^{3,4,5}

O alívio da xerostomia é alcançado com aumento da umidade bucal devido ao uso de lubrificantes bucais, adquiridos sem necessidade de prescrição, ou sialogogos sistêmicos. Embora seguro, o primeiro fornece apenas um alívio passageiro, requerendo aplicações frequentes. Os sialogogos sistêmicos são eficazes no alívio da xerostomia, mas têm potencial para causar efeitos sistêmicos adversos.⁶ Assim, seria desejável ter uma ferramenta terapêutica que agregasse a eficácia do sialogogo sistêmico com a segurança dos agentes tópicos. Tal tratamento poderia explorar a existência do reflexo salivar, estimulando-o eletricamente e não farmacologicamente.

Recentemente, um dispositivo eletrônico intrabucal chamado GenNarino foi desenvolvido com o apoio financeiro de um fundo Europeu R & D (IST-2001-37409). Ele foi testado em pacientes com xerostomia supondo que o mesmo estimularia o arco reflexo salivar. Os experimentos, nos quais a eletroestimulação foi liberada na mucosa bucal durante 10 minutos, resultaram na diminuição significativa da secreção

bucal.⁷ O objetivo do presente estudo foi testar a eficácia e segurança do GenNarino em um ensaio multicêntrico prospectivo de longo prazo. O objetivo primário foi a melhora da xerostomia, e os objetivos secundários foram: melhora dos sintomas associados, aumento da produção salivar e a ausência de eventos adversos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Descrição do aparelho

O GenNarino consiste em uma placa de mordida confeccionada sob medida para a arcada dentária inferior e um controle remoto infravermelho (Figura 1). Ele contém um circuito eletrônico (com um microprocessador e um receptor de sinais de controle remoto), um par de eletrodos de estimulação e uma bateria. Os eletrodos contatam diretamente a mucosa bucal, na região de terceiro molar inferior, nas proximidades do nervo lingual e nenhum gel condutor é necessário para transmitir a eletroestimulação ao tecido. O paciente ativa e desativa a estimulação elétrica, pressionando os botões "ON" e "OFF" do controle remoto, respectivamente. A corrente elétrica é de baixa intensidade e não é sentida pelo paciente. Uma luz âmbar no GenNarino, que pisca após ser ativada pelo controle remoto, assegura que o dispositivo funciona conforme projetado. Falha na ativação da luz significa o não funcionamento adequado do dispositivo e sua necessidade de troca.

Delineamento do estudo

O estudo foi realizado em conformidade com os princípios éticos, incluindo a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial e de acordo com as exigências adicionais dos países onde a pesquisa foi realizada. O estudo foi aprovado por todos os conselhos de ética e foi registrado no *ClinicalTrials.gov* (EEUU National Institutes of Health, Identificador: NCT00509808), estimando-se a meta de 200 pacientes (no caso de os resultados provisórios exigirem um aumento do número determinado no cálculo do tamanho da amostra), com a solicitação de que cada centro atendesse até 10 pacientes. Todos os sujeitos do estudo deram o consentimento informado por escrito.

Os portadores de xerostomia foram recrutados em 14 instituições de 13 países: Charité Universitätsmedizin Berlim (Alemanha), da Universidade Hebraica de Jerusalém (Israel), Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Espanha), Universidade de Indiana (Indianapolis, EEUU), Universidade de Istambul (Turquia), Universidade de Malmö (Suécia), da Universidade McGill (Montreal, Canadá), Universidade El Bosque (Bogotá, Colômbia), Universidade Nacional Autónoma de México (UNAM, Cidade do México, México), Universidade de Brasília (Brasil), Universidade di Palermo (Itália), Universidade de Helsínquia (Finlândia), Universidade de Lexington (Kentucky, EEUU) e Universidade de Zagreb (Croácia). Os pacientes com xerostomia devido à síndrome de Sjögren (SS) e a outras condições eram elegíveis. Os pacientes com SS foram encaminhados ou atendidos pelos reumatologistas participantes do estudo. Os mesmos foram diagnosticados de acordo com os critérios do Consenso Euro-Americano⁸. Não foram utilizados os códigos padrões para o diagnóstico devido à diversidade de diagnósticos que poderiam ser considerados no processo de seleção. Foram excluídos do estudo menores de 18 anos, indivíduos com o HIV ou HCV, ou outras doenças graves, exceto doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), pacientes sob uso de anticoagulantes, marca-passo ou desfibriladores; indivíduos com alergia aos materiais utilizados no GenNarino, portadores de doença mental ou depressão; mulheres grávidas, indivíduos que apresentavam lesões bucais crônicas ou recorrentes, erosivas ou ulcerativas, ou pré-malignas e lesões malignas; indivíduos exibindo características anatômicas que inviabilizassem a adaptação do GenNarino e pessoas com higiene bucal precária. Os pacientes que utilizavam sialogogos sistêmicos foram convidados a interromper a medicação, por pelo menos, sete dias antes do início do estudo. Esta avaliação foi realizada previamente por meio de avaliação clínica e questionário.

Este estudo prospectivo, randomizado, cruzado foi dividido em duas etapas. A primeira fase (Fase I) teve como objetivo determinar se a eletroestimulação tem um efeito aditivo sobre a estimulação mecânica de corpo-estranho provocada pela presença do GenNarino. A segunda etapa (Fase II) teve como objetivo avaliar a influência de longo prazo do GenNarino sobre os parâmetros de xerostomia.

Durante as duas fases os indivíduos foram instruídos a usar o dispositivo não mais de uma vez a cada hora, mas quantas vezes quisessem ao longo do dia. Na fase I, o GenNarino foi utilizado por 10 minutos por vez tanto no modo placebo (estimulação mecânica) como no modo ativo (estimulação mecânica e elétrica), cada um durante um mês, de forma duplo-cega. Este período de uso foi determinado em um estudo piloto, no qual o aparelho foi usado durante 10 minutos⁷. A sequência de uso do modo "placebo" e "ativo" foi atribuída aleatoriamente a cada paciente. A randomização foi gerada com o programa Excel da Microsoft e gerida pela unidade de coordenação do estudo. A randomização não foi em blocos, devido ao delineamento cruzado do estudo, e nem foi estratificada, devido à incerteza sobre quais características dos pacientes poderiam influenciar a resposta ao tratamento.

Foram entregues a cada indivíduo dois controles remotos com aparências idênticas. Os mesmos foram pré-codificados pelo programa que randomizou para cada mês o modo de uso, definindo assim, o modo não ativado ("placebo") ou ativado ("ativo") após pressionar o botão "ON". Cada controle remoto foi usado em uma ordem atribuída aleatoriamente (primeiro mês ou segundo mês). O estudo foi conduzido no modo duplo cego, ou seja, nem os participantes e nem os investigadores locais sabiam o tipo de estímulo que seria aplicado em cada mês da fase I.

Os participantes receberam o respectivo controle remoto que deveria ser usado no início de cada mês. O primeiro controle remoto era coletado antes da entrega do segundo controle. Após a conclusão da fase I, iniciou-se a fase II que foi um estudo aberto em que os dispositivos foram utilizados apenas no modo "ativo". Ao longo de nove meses foi avaliado o efeito cumulativo da eletroestimulação em relação à da linha de base. Esta fase foi dividida em 3 trimestres, sendo que os indivíduos foram alocados aleatoriamente para utilizar o dispositivo por 1, 5 ou 10 minutos a cada uma hora em cada trimestre.

Este artigo analisa os resultados de cinco meses de acompanhamento (os dois meses da fase I e o primeiro trimestre da fase II), a fim de permitir a comparação dos resultados preliminares com outras terapias para xerostomia.^{9 10,11}

Medições dos resultados

Os dispositivos foram fabricados pela empresa que coordenou o estudo, Saliwell Ltd, utilizando as impressões colhidas das arcadas dentárias dos participantes. A empresa forneceu os dispositivos sem custos aos pacientes. A mesma não ofereceu suporte financeiro para os pesquisadores e nem para a infra-estrutura local de pesquisa. Após a fase inicial, em que o GenNarino foi entregue aos pacientes e a fase I iniciou, o seguimento clínico constou de três avaliações de resultados: (1) fim do 1º mês, (2) fim do 2º. mês e início da fase II, e (3) fim do mês 5.

Em cada seguimento era realizado questionário, coletava-se a saliva total não-estimulada e estimulada e as informações relacionadas com a segurança e conforto do dispositivo. A avaliação da severidade da xerostomia e os desfechos secundários centrados no paciente foram medidos por meio de um questionário previamente validado.^{12,13} Cinco perguntas foram respondidas usando-se uma Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm de comprimento que avaliava à esquerda da linha, a pior condição e à direita, a melhor condição do paciente. Foram realizadas as seguintes perguntas: "Quão seca está sua boca?" (doravante denominada "seca severa"), "Quão confortável a sua boca está hoje?" ("desconforto"), "Como você avalia sua qualidade de vida hoje?" (qv), "Quão difícil é para você falar por causa de sua boca seca?" ("Fala"), e "Quão difícil é para você engolir por causa de sua boca seca?" ("engolir"). Foram realizadas outras duas perguntas adicionais: "Com que frequência você sente sua boca seca?" ("frequência da secura"), com as possíveis respostas: sempre (1) / frequentemente (2) / às vezes (3) / nunca (4) e "Durante a semana passada, quantas vezes, em média, você acordou na noite devido à secura da boca?" ("acordar").

Outras medidas de desfechos secundários foram o fluxo salivar não-estimulado e estimulado ("STNE" e "STE", respectivamente), que foram sempre avaliadas no horário da manhã. Os pacientes foram orientados a não comer ou beber nada por 90 minutos antes da coleta. Durante os cinco minutos de coleta eles podiam depositar a saliva no recipiente quantas vezes fossem necessárias para se evitar a deglutição da mesma. O fluxo de saliva foi estimulado pela mastigação de um pedaço de parafina. O volume de saliva foi determinado pelo processo gravimétrico (assumindo uma gravidade específica de 1).¹⁴ Foram consideradas como medidas de segurança

de desfechos secundários os sinais vitais, mudanças no estado de saúde e o estado da mucosa bucal. Foi registrada qualquer anormalidade na mucosa bucal, por exemplo, descoloração, edema, ulceração ou erosão, bem como, qualquer incômodo causado pelo GenNarino e, por conseguinte, qualquer necessidade de ajuste do dispositivo.

Métodos estatísticos

Baseando-se em um estudo prévio, que relatou redução da xerostomia após 17 semanas de uso de agente antixerostomia¹⁵, foi calculado que seria necessária uma amostra de 72 indivíduos para se detectar uma diferença de 1,1 ponto na EVA com um desvio-padrão de 1.3 para um teste bi-caudal com intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%.¹⁶ Contudo, o número total de indivíduos recrutados foi de 110. Considerou-se uma taxa de atrito de 35% para o estudo, que é longitudinal, onde a maioria da amostra é de pessoas idosas. Além disso, seriam necessárias várias visitas de avaliações seriadas e não haveria incentivos monetários para os participantes.

Devido à ausência do período de *wash-out* durante a fase I, foi investigado o efeito de carregamento utilizando uma análise de variância para delineamento cruzado.¹⁷ A normalidade e igualdade de variância foram avaliadas pelo teste de Anderson Darling e de Levene, respectivamente.¹⁸ Para as análises da fase II, foi usado o modelo misto de análise de variância com repetições de medidas em cada um dos parâmetros analisados para verificar os resultados de acordo com a tendência na linha do tempo. Várias estruturas de covariâncias foram aplicadas: simetria composta, não-estruturada e autorregressiva. Escolheu-se o modelo mais apropriado seguindo-se o Critério de Informação de Akaike.^{19 20}

Foram realizadas comparações pareadas entre os períodos de uso do dispositivo utilizando o método de ajuste de Hochberg para comparações múltiplas.²¹ As diferenças entre o estado da mucosa dos subgrupos de pacientes foram analisadas usando teste qui-quadrado e de Wilcoxon. O teste t para 2 amostras foi usado para comparar os parâmetros entre os indivíduos com e sem SS no início, fim da fase I e no fim da fase II. Devido à existência de pequeno número de cada causa de xerostomia, os participantes diagnosticados com outras causas diferentes da SS

foram agrupados. A associação estatística entre as pontuações da EVA e a STNE foram calculadas usando o coeficiente de Spearman (ρ). Devido ao pequeno número de indivíduos por centro, as análises não foram ajustadas para os centros de estudo. As análises estatísticas foram realizadas por um co-autor (GBM) e pela Unidade de Estatísticas do Tel-Aviv Sourasky Medical Center, utilizando o SAS para Windows, versão 9.1.3.²²

RESULTADOS

Após análise de 171 pacientes de elegibilidade, 114 indivíduos (população intenção de tratar) foram avaliados e randomizados a partir de Dezembro de 2006 a Novembro de 2009, conforme mostrado na Figura 2. Noventa e seis pacientes (84%) completaram a fase I e 79 (69%), a fase II. Vinte e dois pacientes foram perdidos durante o acompanhamento pelas seguintes causas: falta de satisfação com o GenNarino ($n = 6$), eventos adversos não relacionados com a utilização GenNarino ($n = 8$), problemas familiares ($n = 2$), por participar de um estudo sobre DECH ($n = 1$), dificuldades de deslocamento ($n = 2$) e sem explicação ($n = 3$). Foram considerados como não sendo relacionados ao uso do GenNarino os seguintes eventos adversos: problema psiquiátrico/psicológico ($n = 2$), deterioração da saúde geral ($n = 1$), rigidez do pescoço, complicação decorrente de radioterapia ($n = 1$), pneumonia ($n = 2$), hospitalização devido à artrite ($n = 1$) e deterioração da DECH ($n = 1$). O estudo foi interrompido em 11 indivíduos devido: reação adversa ao dispositivo (dor na mucosa bucal, $n = 2$), falta de cooperação com os investigadores ($n = 3$), mau funcionamento do dispositivo ($n = 1$) e à retirada dos centros de experimentação (Universidade McGill devido à expiração de uma concessão de financiamento, $n = 1$, e a Universidade UNAM, em função de dificuldades logísticas, $n = 4$). Três indivíduos foram excluídos da análise da fase I por causa do uso de sialogogos sistêmicos, e dois outros foram excluídos da análise devido a dados incompletos.

A Figura 2 mostra que algumas desistências ocorreram de forma aleatória e não foram atribuídas à alocação do tipo de tratamento (“placebo” ou “ativo”). Os dados da Tabela 1 mostram que os pacientes que abandonaram o estudo em qualquer uma das duas fases não são diferentes daqueles que terminaram o estudo. As

medidas de desfecho da fase I para aqueles que completaram esta parte do estudo, mas desistiram depois, foram semelhantes às aquelas que concluíram todo o estudo (Tabela 2). As medidas de desfecho daqueles que desistiram antes do término da Fase I não foram suficientes para serem analisados.

As características basais dos participantes são apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos participantes foi de 60 anos (19-78 anos). Como esperado, a maioria (81%) foi mulheres.²³ Os participantes tinham xerostomia devido à SS (57%), radioterapia de cabeça e pescoço (11%), uso de medicamentos (8%), DECH (4%) e outros motivos ou idiopática (20%). As características do grupo de pacientes portadores de SS e de todos os outros, quando agrupados, foram semelhantes, exceto para "fala" e "engolir", que foram mais severas no grupo SS. Os subgrupos de pacientes com outros diagnósticos apresentaram a maioria das características basais semelhantes. No entanto, pacientes que sofriam de xerostomia devido à radioterapia tiveram menor fluxo salivar e pacientes com DECH apresentaram uma taxa mais elevada de alterações da mucosa. No geral, as características basais foram semelhantes entre os grupos que foram inicialmente randomizados para "placebo" e "ativo" na fase I, com exceção de "frequência da secreção", que foi pior no grupo "ativo" e "engolir" que foi pior no grupo "placebo". A STNE foi fracamente correlacionada positivamente com as pontuações EVA em todos os resultados avaliados ($p=0.45$). Catorze por cento dos sujeitos apresentavam alterações da mucosa bucal; o consumo de medicamentos foi registrado em 79%, sendo que 53% usavam drogas xerogênicas. A duração média acumulada de uso diário do dispositivo foi de 40 minutos para a Fase I (por exemplo, utilização de GenNarino 4 vezes ao dia durante 10 minutos por vez) e 21 minutos para a fase II, que foi a partir de 1 minuto (1 vez por dia) a 80 minutos (por exemplo, oito vezes por dia, sendo 10 minutos por vez). Ao longo do estudo, os parâmetros testados foram semelhantes entre indivíduos com SS e o restante reunido.

Eficácia

Na fase I, não foram encontrados efeitos de carreamento significativos ou de sequência para nenhuma das variáveis. Assim, os efeitos do "placebo" e "ativo" foram utilizados para comparação, independentemente da sua sequência de uso. O modo "ativo" foi superior ao "placebo" para o desfecho primário ("seca severa", p

<0,002) (Figura 3). O modo "ativo", também teve um desempenho melhor do que o "placebo" para as medidas secundárias ("frequência da secura" $p < 0,05$, QV "p" $p < 0,01$, e "engolir" $p < 0,02$), ou com tendência à significância estatística ("fala" $p = 0,07$) (Tabela 2). Os parâmetros "desconforto", "acordar", "STNE" e "STE" apresentaram resultados sem significância estatística entre o "ativo" e "placebo".

A Tabela 2 mostra que durante a fase II os subgrupos de tempo de uso (1, 5 e 10 minutos) foram reunidos em um único grupo, pois não foram detectadas diferenças significativas nos testes entre eles e para todas as variáveis, exceto para "seca frequente" (entre 1 e 5 minutos de duração do uso) e "STE" (entre 1 e 10 minutos de tempo de uso), que foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). A partir da linha de base até o final da fase II todos os parâmetros do modo "ativo" melhoraram, exceto "qv", "engolir", e "STE". O resultado primário "seca grave" $p < 0,0001$ (Figura 3), e os desfechos secundários "seca frequente" $p < 0,0001$, "desconforto" $p < 0,001$, "fala" $p < 0,02$, "acordar" $p < 0,001$ e "STNE" ($p < 0,01$).

Foram registradas melhorias nas variáveis "seca severa" e "STNE" em 70% e 63% dos participantes, respectivamente. Nove participantes iniciaram o estudo com zero de "STNE" e "STE". Dentre estes, em sete participantes a saliva pode ser coletada no final da fase II e a variável "seca severa" melhorou. Quinze indivíduos tomavam algum sialogogo sistêmico antes de ingressar no estudo. Após o período de proibição, um terço deles precisou retomar o consumo destes medicamentos.

Segurança

Não foram detectadas alterações significativas nos sinais vitais. Dos participantes acompanhados, 14% relataram uma mudança em seu estado de saúde, como, modificação na medicação (52%), diagnóstico de uma nova doença (45%) e cirurgia (3%), sendo nenhuma alteração relacionada ao estudo conduzido.

Em 34 visitas de seguimento (de um total de 246, ou seja, 14%), houve um registro de alteração da mucosa bucal. Em 4 pacientes (todos com DECH) foram verificadas alterações liquenóides, que são comuns nesta doença. Porém, elas já existiam antes do uso do GenNarino e apenas persistiram durante todo o estudo. Todas as outras lesões foram leves e foram descritas como eritema, e em um caso, como afta. Em

27% dos pacientes foram observadas lesões na mucosa bucal que poderiam estar relacionadas ao uso do GenNarino, pois verificou-se remissão das mesmas na visita seguinte ao ajuste do dispositivo,.

DISCUSSÃO

O objetivo primário do estudo (melhora na severidade da xerostomia) e os secundários (melhoria dos outros sintomas e o aumento da produção salivar), após o uso do dispositivo, foram integralmente alcançados. A eletroestimulação emitida pelo dispositivo ativado teve um efeito adicional sobre o estímulo mecânico causado pelo modo "placebo" para "seca severa" $P < 0.002$, "frequência da seca" $p < 0.05$; "qv" $p < 0.01$, e "engolir" $p < 0.02$, e não foi inferior ao "placebo" para nenhum dos outros parâmetros. Em ambas as fases do estudo, enquanto usando o dispositivo ativado, as condições que melhoraram significativamente foram "seca severa" $p < 0.0001$, "frequência da secura" $p < 0.0001$, "desconforto" $p < 0.001$, "fala" $p < 0.02$, "acordar" $p < 0.001$ e "STNE" $p < 0.01$. Não houve piora dos demais parâmetros (Tabela 2).

A constatação de que as diferenças entre "ativo" e "placebo" eram livres dos efeitos de carreamento e de sequência validaram a não necessidade de incluir um período de *wash-out* no projeto do estudo. O cegamento do estudo foi garantido pela ausência de qualquer sensação da eletroestimulação, pela utilização de dispositivos idênticos para o modo "ativo" e "placebo" e pela forma idêntica de sinalização de "ativação" pela lâmpada âmbar do controle remoto.

O estudo encontrou um quadro sintomático que foi similar para os indivíduos com SS e para todos outros pacientes, ou seja, os sintomas e consequências da secura bucal são similares em todos os pacientes xerostômicos. O tratamento da xerostomia é principalmente sintomático e não-específico, tendo-se o mesmo agente terapêutico aplicado em todos os casos.²⁴ Portanto, a eficácia de tratamento da xerostomia é melhor avaliada por meio de questionários.²⁵ Como em estudos anteriores,^{10,11} os fluxos salivares foram usados como medidas de desfechos secundários uma vez que atualmente não existe nenhum padrão-ouro sobre um valor que distingue entre "normal" e "anormal".²⁶ Além disso, os resultados do

presente estudo confirmam mais uma vez a fraca relação entre os sintomas da xerostomia e fluxo salivar total. No entanto, tem sido sugerido que a saliva das glândulas salivares menores, que é pouco refletida na taxa de fluxo salivar total, possa afetar a sensação subjetiva de boca seca.²⁶ Assim, a taxa de fluxo salivar de glândulas salivares menores pode ser avaliada em estudos futuros para investigar se a função dessas glândulas pode ser influenciada pelo GenNarino.

Os resultados desse trabalho foram comparados com estudos similares de alta qualidade de delineamento^{9,10,11} incluídos em duas recentes revisões sistemáticas.^{24,27} Na Tabela 3 foram feitas comparações em relação à severidade da xerostomia, como medida de desfecho primário, e para STNE, pois a salivação de repouso é que é vivenciada pelos indivíduos na maior parte do dia.²⁸ A tabela mostra que, apesar da semelhante eficácia, o GenNarino mostrou ser mais seguro do que o uso de medicamentos já aprovados para tratar a xerostomia, sendo que estes frequentemente causam efeitos colaterais sistêmicos. Tais efeitos também podem comprometer o protocolo duplo-cego de estudos de drogas. Em contrapartida, a utilização em longo prazo do GenNarino resultou apenas em eventos adversos leves e transitórios no local, alheios ao seu modo de uso “ativo” ou “placebo”.

Tal como nos estudos comparativos^{9, 10,11}, a ocorrência de dados perdidos é uma limitação potencial de avaliação e é inevitável neste contexto clínico particular.

Felizmente, as análises estatísticas sugerem que isso não resultou em qualquer viés sistemático. É reconhecido que alguns destes casos, como as desistências ocorridas pela falta de satisfação com o GenNarino ou pelo uso de sialogogos sistêmicos, poderiam alterar os resultados. O risco de dados perdidos neste estudo foi antevisto devido à longa duração de acompanhamento, a idade avançada dos indivíduos, o não oferecimento de pagamento aos participantes e da natureza da alteração que foi tratada, ou seja, apesar da xerostomia ser uma condição debilitante, ela não resulta em consequências fatais.

Foi elaborada uma estratégia que visou o tratamento de dados perdidos, incluindo a investigação do padrão dos dados perdidos em estudos anteriores relacionados a semelhantes produtos medicinais^{9,10,11} Assim, aumentou-se em 35% o tamanho da

amostra necessária e realizou-se a modelagem estatística dos dados. Pesquisa futura terá de considerar um número maior que permita a estratificação de acordo com a duração da doença que causou a xerostomia. É razoável pensar que as glândulas salivares estruturalmente menos afetadas, provavelmente responderiam melhor ao estímulo do dispositivo GenNarino.

Verificou-se ausência de melhora da variável qualidade de vida na autoavaliação, o que não ocorreu em outros parâmetros. Isto provavelmente se deve pelo impacto na qualidade de vida de outros fatores de confundimento, não relacionados à xerostomia, como a ceratoconjuntivite seca da SS²³, e de outras comorbidades comuns nos idosos e as complicações relacionadas ao câncer e ao tratamento entre os pacientes irradiados.²⁹ O menor declínio da variável "qv" no grupo ativo é consistente com as observações ocorridas em outros estudos direcionados para este fim.

A eletroestimulação aplicada nas vias aferentes, através da mucosa bucal ou na pele, em região de glândulas salivares, evidenciou aumento da produção salivar e alívio da xerostomia em pacientes com SS e após radioterapia.^{29, 30,31,32} Os eletrodos do GenNarino foram colocados na proximidade do nervo lingual.³³ Assim, provavelmente o reflexo salivar foi evocado através da excitação (a) das fibras aferentes somáticas beta A do nervo trigêmeo que inervam a mucosa bucal e (b) das fibras aferentes viscerais da língua e fibras eferentes secretomotoras que inervam as glândulas salivares submandibular e sublingual, todas correlacionadas a partir de e para o nervo facial através da ramificação do corda do tímpano.^{34, 35,36}

A distância que separa os nervos e os eletrodos de estímulo é um fator importante na excitação provocada por uma corrente elétrica.³⁶ Quando o aparelho é fabricado, os eletrodos são colocados na proximidade estimada do local do nervo lingual, mas a real distância pode variar de 1-4 mm,³³ limitando a previsibilidade da força do efeito estimulante. Em contraste, os resultados deste estudo sugerem que a duração do estímulo poderá não desempenhar um papel significativo na potência da resposta.

Tem sido postulado que a eletroestimulação aumenta o reflexo salivar fisiológico normal.³⁰ Um estudo sobre o efeito da estimulação nervosa transcutânea em pacientes com xerostomia provocada pela radioterapia, evidenciou aumento na produção salivar com o ácido cítrico e que sua duração foi superior ao estímulo do ácido não associados à eletroestimulação.²⁹ Assim, há hipóteses de que a administração a longo prazo da eletroestimulação possa levar à redefinição do reflexo salivatório, que se tornaria mais reativo para todos os tipos de estímulos, além da eletroestimulação. Ademais, a estimulação do arco reflexo salivar pode aumentar a liberação de mediadores tróficos não-adrenérgicos e não-colinérgicos e de estímulos anti-apoptóticos. Estes, por sua vez, podem ter efeitos tróficos no parênquima das glândulas salivares, o que levaria a uma regeneração do tecido funcional.^{37,38,39} Esta suposição baseia-se em estudos que demonstraram respostas mitogênicas em glândulas parótida e submandibulares de ratos após a estimulação elétrica de seus nervos parassimpáticos.⁵

Os resultados mostram que os efeitos positivos do GenNarino são cumulativos. Dada a natureza progressiva da xerostomia, nenhuma melhora dos sintomas e sinais clínicos dos pacientes podem ser antecipadas sem uma intervenção.^{40, 41,42} Além disso, um eventual efeito placebo não é sustentado ao longo do tempo, como já sugerido em estudo anterior.⁴³ Portanto, parece que um curso de tratamento prolongado com GenNarino (por exemplo, pelo menos, dois meses), deve ser recomendado. A melhora observada entre os pacientes que iniciaram o estudo sem saliva coletável foi notável. Seria de se esperar que um aparelho estimulador fosse eficaz somente para aqueles pacientes que demonstraram função residual da glândula salivar. No entanto, como ilustrado aqui, a ausência de saliva durante a coleta não significa necessariamente ausência de capacidade funcional das glândulas salivares. Em resumo, GenNarino parece ser uma boa opção terapêutica, fisiologicamente benéfica e segura para o alívio da xerostomia.

AGRADECIMENTOS

A equipe da Universidade de Brasília (Brasil) agradece a colaboração da Dra. Raquel Allegretti.

Os pesquisadores da Universidade El Bosque (Bogotá, Colômbia) agradecem a assistência logística dos membros da *Unidad de Investigación Básica Oral-Uibo*.

A equipe da Universidade de Helsinque é grata ao Mestre em ciências Eija Kaila, Maija Eerola e D.D.S. Bindu Sumathikutty por suas contribuições.

REFERÊNCIAS

- 1 Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;147:1333-7
- 2 Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol* 1982;11:1–17
- 3 Pedersen AM, Bardow A, Beier Jensen S, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8:117–29
- 4 Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *J Dent Res* 1988;67:1334-7
- 5 Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosc Basic Clin* 2007;133:3-18
- 6 Thelin WR, Brennan MT, Lockhart PB, Singh ML, Fox PC, Papas AS, et al. The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia. *Oral Dis* 2008;14:683–9
- 7 Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna M, Reichart PA, et al. Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007;13:206–13
- 8 Vitali CS, Bombardieri R, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
- 9 Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine

treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991;151:1149-52

10 Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL III, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's Syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81

11 Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54

12 Pai S, Ghezzi E, Ship J. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:311-6

13 Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The xerostomia inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Commun Dent Health* 1999;16:12-7

14 Vissink A, Wolff A, Veerman ECI. Saliva collectors. In: Wong DT, ed. *Salivary Diagnostics*, Ames, IA, USA: Wiley-Blackwell, 2008:37-59

15 Fox PC, Cummins MJ, Cummins JM. Use of orally administered anhydrous crystalline maltose for relief of dry mouth. *J Alternative Compl Med* 2001;7:33-43

16 Pocock SJ. *Clinical Trials - A Practical Approach*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1983

17 Milliken GA, Johnson DE. *Analysis of Messy Data. Vol I: Designed Experiments*. 2nd ed. Boca Raton, FL, USA: Chapman & Hall, 2009:599-609

18 Senn S. *Cross-over Trials in Clinical Research*. 2nd edition. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2002

19 Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1999

20 Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 1974; AC-19:716-723

21 Hochberg Y. Some conservative generalizations of the T-method in simultaneous inference, *J Multivar Analys* 1974;4:224-234

22 Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD. *SAS System for Mixed Models*. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 1996

- 23 Jonsson R, Haga H-J, Gordon T. Sjögren's syndrome, In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions – A Textbook of Rheumatology*. 14th ed. Philadelphia, USA: Lippincott, 2001
- 24 Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am* 2002;46:847-56
- 25 Thomson WM. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology* 2005;22:65–76
- 26 Eliasson L, Birkhed D, Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Arch Oral Biol* 2009; 54:263-7
- 27 von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:S57.e1-15
- 28 Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol* 1972;220:529–45
- 29 Wong RK, Sagar S, Whelan T, Foster G, Fargas-Babjak A, Willan A, et al. A Phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:472-80
- 30 Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rheumatol Int* 1992;12:43–5
- 31 Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:316-20
- 32 Domingo DL. The effects of electrostimulation on saliva production in postradiation head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:464
- 33 Kiesselbach JE, Chamberlain JG. Clinical and anatomic observations on the relationship of the lingual nerve to the mandibular third molar region. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:565-7
- 34 Pittman DW, Contreras RJ. Responses of single lingual nerve fibers to thermal and chemical stimulation. *Brain Res* 1998;790:224–35

- 35 Eliav E, Gracely RC. Sensory changes in the territory of the lingual and inferior alveolar nerves following lower third molar extraction. *Pain* 1998;77:191-9
- 36 Fall M, Lindström S. Functional electrical stimulation: physiological basis and clinical principles. *Int Urogynecol J* 1994;5:296–304
- 37 Månsson B, Nilsson BO, Ekström J. Effects of repeated infusions of substance P and vasoactive intestinal peptide on the weights of salivary glands subjected to atrophying influences in rats. *Br J Pharmacol* 1990;101:853-8
- 38 Ekström J, Reinhold AC. Influence of parasympathetic non-adrenergic, non-cholinergic mechanisms on [3H]thymidine uptake in rat parotid salivary glands in response to mastication following upon a liquid regimen. *Arch Oral Biol.* 2001;46:1151-9
- 39 Calafat M, Larocca L, Roca V, Hauk V, Pregi N, Nesse A, et al. Vasoactive intestinal peptide inhibits TNF-alpha-induced apoptotic events in acinar cells from nonobese diabetic mice submandibular glands. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R53
- 40 Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* 2006;23:205–13
- 41 Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supp Care Cancer* 2010; 2010;DOI:10.1007/s00520-010-0827-8
- 42 Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 10th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1993:131-5
- 43 Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J. Neurosci* 2005;25:10390-402

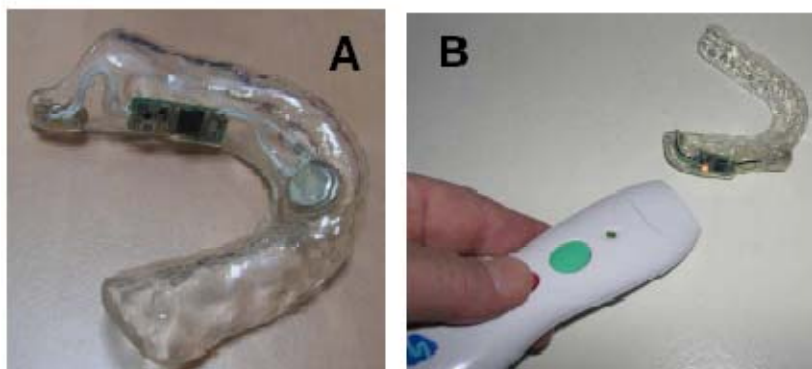
FIGURAS

Figura1 – Dispositivo GenNarino com o circuito elétrico na face lingual (1A) e face vestibular com o circuito ativado pelo controle remoto (1B)

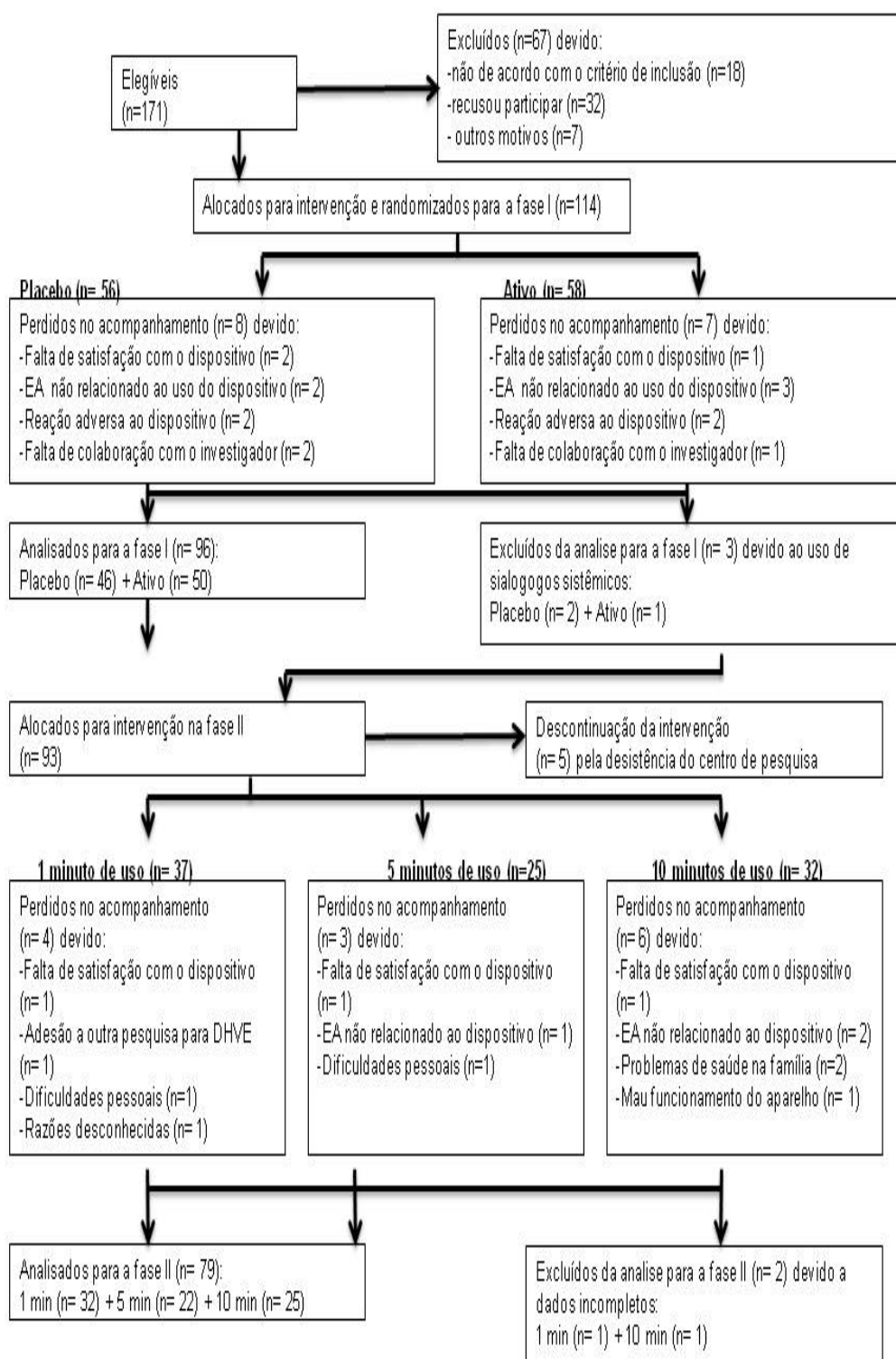


Figura 2 – Diagrama intenção de tratar
EA: efeitos adversos

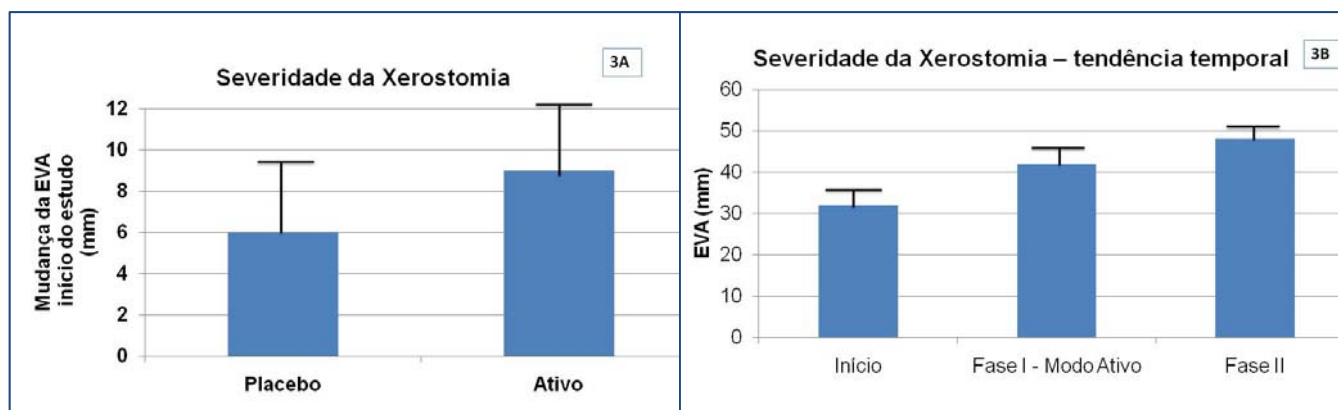


Figura 3 – Severidade da xerostomia, resultado do objetivo principal.

Em 3A, a resposta ao tratamento é dada como média + / - DP de mudança da EVA, expresso em milímetros, a partir da linha de base durante a fase I para os 96 participantes. "Placebo" corresponde à estimulação mecânica do dispositivo, enquanto "ativo", estímulo mecânico e elétrico juntos. "Placebo" e "ativo" diferem estatisticamente ao nível de significância de $p < 0.002$. Os limites inferiores e superiores do IC 95% observados para os grupos "placebo" e "ativo" foram de -3.7 - - 5.6 e 4.2-13.7 mm, respectivamente.

Em 3B, a evolução da média + / - DP de mudança da EVA é mostrado em mm da linha de base até o mês "ativo" da Fase I até o fim da Fase II ($n = 79$). Nível de significância estatística da tendência do tempo é $p < 0.0001$. Os limites inferiores e superiores do IC 95% para linha de base, da Fase I – modo "ativo" e no final da fase II foram 29-40, 37-48 e 42-53 mm, respectivamente.

Tabela 1 – Características dos pacientes no início do tratamento

Parameters	All randomized subjects	Diagnosis						Randomization status: first assignment		Follow-up status			
		Other than SS											
		SS ⁷	Subgroups of diagnoses other than SS					Sham ⁸	Active ⁸	Exclusion		Finished the study ⁹	
			All subgroups other than SS together ⁷	Radiotherapy	Medications	GVHD	Other or idiopathic			From Stage I ⁶	From Stage II ⁶		
Number of subjects	114	66	49	13	9	4	23	56	58	18	20	79	
% females	81%	94%	63%	38%	89%	0%	78%	80%	81%	83%	75%	82%	
Age	Mean	60	62	57	54	61	51	58	59	60	64	55	60
	SD	11	10	13	11	11	17	13	12	11	11	15	10
Diagnosis (% of subjects)	SS	57%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	53%	62%	44%	44%	63%
	Radiotherapy	11%	0%	28%	100%	0%	0%	0%	11%	13%	19%	6%	10%
	Medications	8%	0%	19%	0%	100%	0%	0%	11%	5%	13%	6%	9%
	GVHD	4%	0%	9%	0%	0%	100%	0%	2%	5%	0%	17%	1%
	Other or idiopathic	20%	0%	45%	0%	0%	0%	100%	24%	15%	25%	28%	17%
"Dry severe" ¹	Mean	34	34	34	32	41	40	31	36	32	32	30	34
	SD	24	23	26	28	23	25	27	26	23	25	26	24
"Dry frequent" ²	Mean	1.8	1.8	1.8	1.6	1.8	1.5	1.9	1.9	1.6	1.8	1.7	1.7
	SD	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.8	0.7	0.7	0.9	0.8	0.7
"Discomfort" ¹	Mean	37	39	35	31	42	24	37	38	36	34	37	37
	SD	25	24	27	27	27	9	29	27	23	28	29	24
"QoL" ¹	Mean	55	54	57	49	60	77	57	55	55	53	54	56
	SD	24	23	25	26	23	10	26	23	25	28	24	23
"Speech" ¹	Mean	47	42	54	46	56	80	53	48	47	46	41	49

Tabela 1 – Características dos pacientes no início do tratamento (continuação)

	SD	28	24	32	32	33	15	32	29	28	29	33	27
"Swallow" ¹	Mean	42	36	49	25	54	69	57	42	58	37	32	44
	SD	30	26	34	29	33	34	32	30	38	32	34	29
"Wake-up" ²	Mean	1.9	2.0	1.8	2.2	2.2	0.6	1.7	2.0	1.8	1.5	2.0	2.0
	SD	1.7	1.8	1.6	1.8	1.1	1.3	1.6	1.9	1.5	1.6	2.1	1.6
	Mean	123	108	143	35	147	164	199	146	101	76	183	116
"RSFR" ⁴	SD	155	152	159	63	175	155	168	176	129	111	224	137
	Median	57	45	94	12	66	108	150	84	30	30	108	57
	Range	0-748	0-748	0-639	0-230	0-480	48-392	0-639	0-748	0-508	0-380	0-748	0-550
"SSFR" ⁴	Mean	452	415	502	256	463	713	624	414	488	353	434	467
	SD	522	545	490	426	401	511	519	437	593	462	403	557
Systolic BP ⁵	Mean	130	132	128	125	129	115	131	131	129	133	125	131
	SD	19	20	17	20	10	11	17	18	20	25	13	19
Diastolic BP ⁵	Mean	78	77	80	77	80	75	82	78	78	79	73	80
	SD	12	13	11	12	9	2	11	13	11	13	12	12
Heart rate	Mean	73	73	72	72	77	65	71	73	72	69	71	74
	SD	9	9	10	9	8	8	10	10	9	9	10	9
Oral mucosal changes ⁶		14%	6%	22%	8%	25%	100%	15%	16%	12%	7%	27%	12%

¹ VAS score (from 0 -worst situation- to 100 -best situation)

² 1 (always) - 2 (frequently) - 3 (occasionally) - 4 (never)

³ times per night

⁴ µl/min

⁵ blood pressure (BP) measured in mmHg

⁶ % of subjects with >0 lesion

⁷ Only "speech" and swallow* differ significantly (p<0.05)

⁸ Only "dry frequent" and swallow* differ significantly (p<0.05)

⁹ No significant differences for all parameters

Tabela 2 - Descrição das medidas de desfecho do estudo

Parameters		Subjects that completed Stage I				Subjects that completed Stage II							Stage I results of subjects that dropped out during Stage II	
						End of Stage II								
		Baseline	Sham	Active	Statistical significance ⁷	Baseline	End of "active" Stage I	All lengths of usage pooled	Statistical significance ⁸	1 min use ¹	5 min use ²	10 min use ³	Sham	Active
Number of subjects			96			79				32	22	25	21	
% females			80%			82%				91%	77%	76%	76%	
Age	Mean		58.8			60				59	59	62	55	
	SD		11			10				12	9	8	14	
SS			60.5%	not relevant		63%		not relevant		75%	50%	60%	48%	
Radiotherapy			9%			10%				6%	14%	12%	4.5%	
Medications			7%			9%				9.5%	9%	8%	4.5%	
GVHD			4%			1%				0%	0%	4%	14%	
Other or idiopathic			29.5%			17%				9.5%	27%	16%	29%	
"Dry severe" ¹	Mean	34	40	43	p<0.002	34	43	47	p<0.0001	49	46	40	34	42
	SD	24	24	22		24	23	24		29	24	27	25	20
"Dry frequent" ²	Mean	1.7	1.9	2.0	p<0.05	1.7	2.0	2.1	p<0.0001	2.4	1.9	2.0	1.8	2.1
	SD	0.7	0.7	0.7		0.7	0.6	0.7		0.6	0.7	0.7	0.6	0.9
"Discomfort" ¹	Mean	38	40	42	n.s.	37	42	46	p<0.001	52	45	43	33	39
	SD	25	23	21		24	22	24		28	24	26	26	21
"QoL" ¹	Mean	56	50	54	p<0.01	56	54	55	n.s.	59	54	54	47	56
	SD	23	24	22		23	23	23		23	24	24	25	23
"Speech" ¹	Mean	47	49	53	p=0.07	49	53	56	p<0.02	62	54	58	42	52
	SD	28	28	26		27	26	27		28	30	25	27	22
"Swallow" ¹	Mean	43	44	48	p<0.02	44	48	49	n.s.	55	47	47	45	51
	SD	30	27	26		29	28	27		27	29	30	27	26
"Wake-up" ³	Mean	2.0	1.9	1.7	n.s.	2.0	1.7	1.4	p<0.001	1.4	1.0	1.1	2.5	1.9
	SD	1.7	1.7	1.6		1.6	1.3	1.3		1.4	1.2	1.4	2.7	2.6
"RSFR" ⁴	Mean	132	123	134	n.s.	116	130	162	p<0.01	166	179	136	138	150
	SD	161	144	155		137	157	187		170	209	196	145	147

A

Tabela 2 - Descrição das medidas de desfecho do estudo (continuação)

"SSFR" ⁴	Mean	470	415	520	ns	467	522	527	n.s.	773	417	335	428	506
	SD	532	545	602		557	634	649		798	550	416	378	443
Systolic BP ⁵	Mean	130	126	126	ns	131	129	127	n.s.	130	123	127	122	121
	SD	18	17	18		19	19	16		18	13	13	18	14
Diastolic BP ⁵	Mean	78	78	77	ns	80	78	77	n.s.	79	78	74	76	76
	SD	12	11	11		12	11	14		11	9	19	10	7
Heart rate	Mean	73	74	71	ns	74	72	72	n.s.	71	74	72	71	69
	SD	9	11	12		9	10	12		16	9	8	10	19
Oral mucosal changes ⁶		14%	15%	16%	ns	12%	11%	10%	n.s.	4%	9%	18%	15%	16%

¹ VAS score (from 0 worst situation to 100 best situation)

² 1 (always) - 2 (frequently) - 3 (occasionally) - 4 (never)

³ times per night

⁴ $\mu\text{l}/\text{min}$

⁵ blood pressure (BP) measured in mmHg

⁶ % of subjects with >0 lesion

⁷ "Active" vs "sham" effect on baseline status. Lower and upper 95% CI intervals for means (observed-baseline) of variables that showed statistical significance are for "sham" and "active", respectively, -3.7 - 5.6 and 4.2 - 13.7 for "dry severe", -0.03 - 0.27 and 0.09 - 0.38 for "dry frequent", -9.5 - -0.5 and -5.1 - 3.2 for "QoL", and -3.5 - 6.8 and 1.2 - 10.9 for "swallow".

⁸ Only "dry frequent" (between 1 and 5 minutes lengths of usage) and "SSFR" (between 1 and 10 minutes lengths of usage) differ significantly ($p < 0.05$)

⁹ Time trend from baseline. Lower and upper 95% CI intervals for means of variables that showed statistical significance are, as calculated for baseline, for end of "active" month of Stage I and for end of Stage II respectively: 29 - 40, 37 - 48 and 42 - 53 for "dry severe", 1.6 - 1.9, 1.9 - 2.2 and 2.0 - 2.3 for "dry frequent", 32 - 43, 37 - 47 and 41 - 52 for "discomfort", 43 - 55, 47 - 59 and 50 - 62 for "speech", 1.6 - 2.4, 1.4 - 2.0 and 1.1 - 1.7 for "wake-up", and 85 - 147, 94 - 166 and 120 - 204 for "RSFR".

Tabela 3 - Comparação entre o estudo presente e estudos anteriores que usaram sialogogos sistêmicos

Study	Fox et al (1991) ⁹	Vivino et al (1999) ¹⁰	Petrone et al (2002) ¹¹	Strietzel et al (present study)
Agent	Pilocarpine, 5 mg t.i.d.	Pilocarpine, 5 mg q.i.d.	Cevimeline, 30 mg t.i.d.	Electrostimulation
Duration	6 months	3 months	3 months	5 months
Number of subjects	39	373	197	114
Drop-out rate	21%	13%	18%	16% in each stage
Underlying diagnoses	Diverse	Sjögren's syndrome	Sjögren's syndrome	Diverse
Xerostomia severity (% responders)	87%	61%	66%	70%
Resting salivary flow-rate (% responders)	67%	Not mentioned	Not mentioned	63%
% subjects with adverse-effects	84% systemic (sweating, sensation of warmth or flushing, urgency of urination)	51% systemic (sweating, urinary frequency, flushing)	48% systemic (headache, sweating, abdominal pain, nausea, sinusitis, diarrhea, pharyngitis)	27% local (oral mucosal)