

Joana Rodrigues da Silva

Parâmetros salivares bioquímicos de indivíduos com Diabetes
Mellitus tipo 2 - estudo transversal

Brasília
2021

Joana Rodrigues da Silva

Parâmetros salivares bioquímicos de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 - estudo transversal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Nailê Damé-Teixeira

Co-orientadora: Daniela Correa Grisi

Brasília
2021

Dedico este trabalho aos meus pais,
por serem meus maiores incentivadores,
sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me abençoado e dado força e perseverança nos estudos e por superar todas dificuldades.

Aos meus pais, Adilson e Marília, minhas irmãs, Ana Carolina e Ana Paula, e meus cunhados, Rafael e Tiago, porque foram eles que me incentivaram e inspiraram através de gestos e palavras a superar todas as dificuldades..

Ao meu noivo, Raul, por todo apoio, amor e companheirismo em todas as etapas da minha vida e, em especial, da trajetória acadêmica.

A minha orientadora, Professora-Doutora Nailê Damé-Teixeira, pela confiança, carinho e todo conhecimento compartilhado, sem seu apoio nada seria possível.

A minha co-orientadora, Professora-Doutora Daniela Correa Grisi, pelo seu tempo e disposição em ajudar a construir essa pesquisa.

A mestranda Rafaela, por sua amizade e parceria na construção científica desse estudo.

Aos amigos que me acompanharam nessa caminha, os quais tornam os dias mais leves e divertidos, em especial Larissa Meireles, minha querida dupla, Jéssica Ishii e Caroline Matsunaga, Juliana Menezes e Patrícia Mamede.

E a todos pacientes que tive a grande honra de atender no HUB.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e coordenação que oportunizaram essa conquista.

EPIGRAFE

Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcuta.

RESUMO

SILVA, J. R. - **Parâmetros salivares bioquímicos de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 - estudo transversal.**

Introdução: Sabe-se que a hiperglicemia gera diversas alterações bucais, dentre elas, alterações qualitativas e quantitativas na saliva. Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam uma tendência a expressarem alterações salivares, tanto por consequência da doença em si quanto pelo uso de uma gama de medicações para o controle de doenças crônicas. Objetiva-se com esse estudo caracterizar a saliva de indivíduos com DM e comparar tais parâmetros com os de indivíduos sem DM. Como objetivo secundário, verificar possíveis ações da polifarmácia na saliva dos mesmos.

Métodos: A saliva de 66 indivíduos com DM2 e 52 sem DM2 foi analisada quanto ao pH, fiabilidade, capacidade tampão, fluxo salivar estimulado e em repouso, com saliva coletada pela manhã (8-10 horas) para minimizar os efeitos dos ritmos circadianos. O tempo de coleta para sialometria foi de 5 minutos. Uma subamostra de 16 indivíduos foi escolhida para avaliação de cálcio e fosfato.

Resultados: Dos 118 indivíduos avaliados, a hipossalivação severa e a assialia estavam presentes em 51 (44%) e 19 (17,3%) indivíduos, respectivamente. A saliva coletada em repouso apresentou valores de glicemia em jejum, HbA1c e glicose salivar confirmam a hiperglicemia do grupo de indivíduos com DM ($p < 0,05$). As medidas de pH e capacidade tampão de 56,4% dos pacientes estavam na faixa de pH 7. O fluxo salivar em repouso A concentração iônica entre os grupos DM e não DM não apresentou diferença nos valores de cálcio ($0,302 \pm 0,0312$) e fósforo ($1,63 \pm 0,709$). Com relação as medicações, a insulina foi identificada como um fator causador de nos parâmetros salivares, principalmente em relação à capacidade tampão.

Conclusão: Mais da metade dos indivíduos com DM apresentaram hipossalivação severa ou até mesmo assialia. Porém, não houve diferença significativa entre os valores encontrados no fluxo salivar em repouso e no estimulado, ou no pH em relação à presença ou ausência de DM. Porém, o aumento da glicemia indicou uma redução significativa de fluxo salivar em repouso e capacidade tampão. Entre as medicações, o uso de insulina impactou mais do que o uso de hipoglicêmicos nos parâmetros salivares. Com relação à concentração de íons cálcio e íons fósforo, o presente estudo padronizou os testes através de adaptação de kits comerciais para saliva, para que novos estudos sejam realizados.

ABSTRACT

SILVA, J. R. - Biochemical salivary parameters of patients with type II Diabetes Mellitus - cross-sectional study.

Introduction: It is already known that hyperglycemia causes several oral alterations. Among them, it is common a qualitative and quantitative changes in saliva. Individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2) have several salivary changes, both as a consequence of the disease itself and by the use of a range of medications for the control of chronic diseases. This study aims to characterize the saliva of individuals with DM and compare these parameters with those of individuals without DM. As a secondary objective, to verify possible actions of multifarmed drugs in their saliva.

Methods: The saliva of 66 individuals with DM2 and 52 without DM2 was analyzed for pH, reliability, buffer capacity, stimulated salivary flow and at rest, with saliva collected in the morning (8-10 am) to minimize the effects of circadian rhythms. Collection time for sialometry was 5 minutes. A subsample of 16 individuals was chosen for calcium and phosphate assessment.

Results: Of the 118 individuals evaluated, severe hyposalivation and asialia were present in 51 (44%) and 19 (17.3%) individuals, respectively. Saliva collected at rest showed fasting blood glucose, HbA1c and salivary glucose values confirming hyperglycemia in the group of individuals with DM ($p < 0.05$). The pH and buffer capacity measurements of 56.4% of patients were in the pH 7 range. Resting salivary flow The ionic concentration between the DM and non-DM groups showed no difference in calcium (0.302 ± 0.0312) and phosphorus (1.63 ± 0.709) values. Regarding medications, insulin was identified as a causative factor in salivary parameters, especially in relation to buffer capacity.

Conclusion: More than half of the individuals with DM presented severe hyposalivation or even asialia. However, there was no significant difference between the values found in resting and stimulated salivary flow or in pH in relation to the presence or absence of DM. However, the increase in blood glucose indicated a significant negative reduction in resting salivary flow and buffer capacity. Among medications, insulin use impacted salivary parameters more than hypoglycemic use. Regarding the concentration of calcium ions and phosphorus ions, the present study standardized the tests by adapting commercial kits for saliva, so that further studies can be conducted.

SUMÁRIO

Artigo Científico	9
Folha de Título.....	10
Resumo	11
Abstract.....	12
1- Introdução.....	17
2- Materias e métodos.....	19
2.1-Desenho do estudo.....	19
2.2- Participantes.....	19
2.3- Variáveis e medidas.....	19
2.3.1- <i>Coleta da saliva e fluxo salivar</i>	19
2.3.2- <i>Fiabilidade</i>	20
2.3.3- <i>pH salivar</i>	20
2.3.4- <i>Capacidade tampão</i>	20
2.4- Testes das concentrações de íons cálcio e fosfato.....	20
2.5- Tamanho do estudo e métodos estatísticos.....	21
3-Resultados.....	22
3.1- Caracterização da amostra.....	22
3.2- Diagnóstico do fluxo salivar.....	22
3.2.1- <i>Fiabilidade</i>	23
3.2.2- <i>Capacidade tampão</i>	23
3.2.3- Análise dos íons cálcio e fosfato.....	23
4- Discussão.....	31
5- Conclusão.....	36
6- ANEXOS.....	38
7.1- Normas da revista.....	38
7.2- Figuras anexas.....	53
7- REFERÊNCIAS.....	56

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

SILVA, J.R., MARQUES, NUNES, F.P.E.S; R.C.R; SALLES, L.P.;
GUIMARÃES, M.C.M.; GRISI, D.C.; DAMÉ-TEIXEIRA, N.,

Parâmetros salivares bioquímicos de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 - estudo transversal.

Apresentado sob as normas de publicação do **Revista JAOS**

FOLHA DE TÍTULO

Parâmetros salivares bioquímicos de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 - estudo transversal

Salivary biochemistry of individuals with type 2 Diabetes Mellitus - cross-sectional study.

¹SILVA, J.R.

¹MARQUES, R. C. R.

¹NUNES, F.P.E.S

¹SALLES, L.P.

¹GUIMARÃES, M.C.M.

¹GRISI, D.C.

¹DAMÉ-TEIXEIRA, N.

¹ Departamento de Odontologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília - DF, Brasil

Correspondência: Prof. Dr. Daniela Correa Grisi

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: danigrisi@gmail.com / Telefone: (61) 31071802

RESUMO

Parâmetros salivares bioquímicos de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 - estudo transversal.

Introdução: Sabe-se que a hiperglicemia gera diversas alterações bucais, dentre elas, alterações qualitativas e quantitativas na saliva. Indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam uma tendência a expressarem alterações salivares, tanto por consequência da doença em si quanto pelo uso de uma gama de medicações para o controle de doenças crônicas. Objetiva-se com esse estudo caracterizar a saliva de indivíduos com DM e comparar tais parâmetros com os de indivíduos sem DM. Como objetivo secundário, verificar possíveis ações da polifarmácia na saliva dos mesmos.

Métodos: A saliva de 66 indivíduos com DM2 e 52 sem DM2 foi analisada quanto ao pH, fiabilidade, capacidade tampão, fluxo salivar estimulado e em repouso, com saliva coletada pela manhã (8-10 horas) para minimizar os efeitos dos ritmos circadianos. O tempo de coleta para sialometria foi de 5 minutos. Uma subamostra de 16 indivíduos foi escolhida para avaliação de cálcio e fosfato.

Resultados: Dos 118 indivíduos avaliados, a hipossalivação severa e a assialia estavam presentes em 51 (44%) e 19 (17,3%) indivíduos, respectivamente. A saliva coletada em repouso apresentou valores de glicemia em jejum, HbA1c e glicose salivar confirmam a hiperglicemia do grupo de indivíduos com DM ($p < 0,05$). As medidas de pH e capacidade tampão de 56,4% dos pacientes estavam na faixa de pH 7. O fluxo salivar em repouso A concentração iônica entre os grupos DM e não DM não apresentou diferença nos valores de cálcio ($0,302 \pm 0,0312$) e fósforo

(1,63±0,709). Com relação as medicações, a insulina foi identificada como um fator causador de nos parâmetros salivares, principalmente em relação à capacidade tampão.

Conclusão: Mais da metade dos indivíduos com DM apresentaram hipossalivação severa ou até mesmo assialia. Porém, não houve diferença significativa entre os valores encontrados no fluxo salivar em repouso e no estimulado, ou no pH em relação à presença ou ausência de DM. Porém, o aumento da glicemia indicou uma redução significativa de fluxo salivar em repouso e capacidade tampão. Entre as medicações, o uso de insulina impactou mais do que o uso de hipoglicêmicos nos parâmetros salivares. Com relação à concentração de íons cálcio e íons fósforo, o presente estudo padronizou os testes através de adaptação de kits comerciais para saliva, para que novos estudos sejam realizados.

Palavras-chave

saliva; hipossalivação; fluxo salivar; medicações; diabetes mellitus;

ABSTRACT

Salivary biochemistry of individuals with type 2 Diabetes Mellitus - cross-sectional study.

Introduction: It is already known that hyperglycemia causes several oral alterations. Among them, it is common a qualitative and quantitative changes in saliva. Individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2) have salivary changes, both as a consequence of the disease itself and by the use of a range of medications for the control of chronic diseases. This study aims to characterize the saliva of individuals with DM and compare these parameters with those of individuals without DM. As a secondary objective, to verify possible actions of multifarmed drugs in their saliva.

Methods: The saliva of 66 individuals with DM2 and 52 without DM2 was analyzed for pH, reliability, buffer capacity, stimulated salivary flow and at rest, with saliva collected in the morning (8-10 am) to minimize the effects of circadian rhythms. Collection time for sialometry was 5 minutes. A subsample of 16 individuals was chosen for calcium and phosphate assessment.

Results: Of the 118 individuals evaluated, severe hyposalivation and asialia were present in 51 (44%) and 19 (17.3%) individuals, respectively. Saliva collected at rest showed fasting blood glucose, HbA1c and salivary glucose values confirming hyperglycemia in the group of individuals with DM ($p < 0.05$). The pH and buffer capacity measurements of 56.4% of patients were in the pH 7 range. Resting salivary flow The ionic concentration between the DM and non-DM groups showed no difference in calcium (0.302 ± 0.0312) and phosphorus (1.63 ± 0.709) values. Regarding medications, insulin was identified as a causative factor in salivary parameters, especially in relation to buffer capacity.

Conclusion: More than half of the individuals with DM presented severe hyposalivation or even asialia. However, there was no sig-

nificant difference between the values found in resting and stimulated salivary flow or in pH in relation to the presence or absence of DM. However, the increase in blood glucose indicated a significant negative reduction in resting salivary flow and buffer capacity. Among medications, insulin use impacted salivary parameters more than hypoglycemic use. Regarding the concentration of calcium ions and phosphorus ions, the present study standardized the tests by adapting commercial kits for saliva, so that further studies can be conducted.

Keywords

saliva; hyposalivation; salivary flow; medications; diabetes mellitus;

1- INTRODUÇÃO:

Atualmente, calcula-se que 9,3% dos adultos com idades compreendidas entre os 20-79 anos tem diabetes mellitus (DM), representando cerca de 463 milhões de pessoas [1]. O aumento da prevalência de DM em todo o mundo é impulsionado por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo se deve em grande parte a um aumento no diabetes tipo 2 (DM2) e fatores de risco relacionados, que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e inatividade física generalizada [1-3].

Em pacientes com DM não controlada, a hipossalivação e a xerostomia são bastante comuns e podem apresentar-se intensificadas [4]. Isso se deve ao fato da desidratação aumentar os gradientes osmóticos dos vasos sanguíneos em relação às glândulas salivares, limitando a secreção da saliva. A xerostomia geralmente ocorre quando a taxa de fluxo salivar é reduzida em cerca de 50%, porém, os sintomas da boca seca também podem ser percebidos dentro do que é considerado a faixa normal da taxa de fluxo salivar [5, 6]. A redução do fluxo salivar, além de causar desconforto, pode provocar outras doenças bucais [7], sendo um fator de risco para o desenvolvimento de cárie e para as lesões fúngicas orais, como a candidíase.

A saliva tem-se mostrado um atrativo fluido para diagnóstico de diversas doenças, como DM [8, 9], pois, as mudanças na sua composição frequentemente refletem o estado geral de saúde de uma pessoa. Nesse contexto, a saliva age como uma ferramenta diagnóstica alternativa ao sangue e oferece certas vantagens, principalmente por ser um meio não invasivo de coleta [9, 10], trazendo mais conforto ao paciente. Componentes como os íons

sódio, íons cálcio, íons magnésio, íons cloro, íons bicarbonato, íons fosfato inorgânico, a força iônica e até o pH, dentre outros, são facilmente quantificados na saliva e podem sofrer alterações em razão da redução do fluxo salivar [11] e refletir alterações sistêmicas, espelhando seus níveis no plasma sanguíneo.

Na literatura já tem sido demonstrado que a DM, combinada ao uso de medicamentos, é significativamente associado à xerostomia e hipofunção da glândula salivar [12]. Muitos medicamentos psicotrópicos afetam a saúde bucal, como por exemplo, os antidepressivos, os antipsicóticos, os anticonvulsivantes, os ansiolíticos e os sedativos [13], além de outros medicamentos que também possuem efeitos semelhantes, como os anticolinérgico, anti-hipertensivos e anti-histamínicos. No que diz respeito a população idosa e o uso crônico de medicações, uma infinidade de efeitos colaterais negativos já estão sendo observados. Em destaque, os que alteram a função salivar, resultando em um problema médico-sócio-econômico do presente, que também pode refletir na sociedade em um futuro próximo de modo mais grave.

Tendo em vista que os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam uma tendência à expressarem alterações salivares, tanto por consequência da doença em si quanto pelo uso de uma gama de medicações para o controle de doenças crônicas. Objetiva-se com esse estudo caracterizar a saliva de indivíduos com DM, e compará-la com a de indivíduos sem DM. Como objetivo secundário, será verificada possíveis ações da polifarmácia na saliva dos mesmos.

2- MATERIAIS E MÉTODOS:

2.1-DESENHO DO ESTUDO

Este estudo transversal foi realizado em indivíduos acompanhados no projeto de extensão “*Tratamento Periodontal em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 e 2*”, no Hospital Universitário de Brasília. O mesmo foi aprovado pelo comitê de ética número (no. 87962818.4.0000.0030) da FS/UnB e financiado pela FAP-DF (processo no. 16991.78.45532.26042017). O checklist STROBE foi utilizado para relato do estudo.

2.2-PARTICIPANTES

Para ser incluído no estudo, os indivíduos precisavam ter acima de 18 anos. Critério de exclusão consistiram em indivíduos com DM tipo 1. Durante a anamnese, os pacientes foram questionados a respeito do tipo de medicação utilizada e idade.

2.2.1- Diagnóstico de diabetes

O diagnóstico da presença de diabetes foi exclusivamente feito por médicos. Exames de glicose sanguínea e salivares também foram realizados, como descrito previamente (RCR Marques et al.2021). Todos os indivíduos também foram categorizados de acordo com seu nível de controle metabólico (controlados: hemoglobina glicada-HbA1c>6,5% e/ou glicemia em jejum>100). Dados de uso de diferentes medicações hipoglicêmicas, uso de insulina e uso de outras medicações que potencialmente alteram o fluxo salivar também foram coletadas.

2.3-VARIÁVEIS E MEDIDAS

2.3.1-COLETA DA SALIVA E FLUXO SALIVAR

A coleta salivar foi realizada no período da manhã (8-10 horas) para minimizar os efeitos dos ritmos circadianos. Os indivíduos foram orientados a não ingerir líquidos, a não se alimentar e a não realizar atividade física pelo menos duas horas antes dos

procedimentos de coleta salivar. O tempo de coleta para a sialometria em repouso foi de 5 minutos em um recipiente de plástico. A saliva total estimulada também foi coletada durante 5 minutos, por expectoração em um recipiente de plástico, após os pacientes mastigarem um dispositivo feito de silicone. Finalizada a coleta, a amostra de saliva foram aliquotadas (500µL) em microtubos e armazenadas à -80°C para posteriores análises. Os parâmetros de fluxo salivar repouso e estimulado tiveram como referência o volume de saliva total coletada pela razão do tempo de coleta (mL/mim), sendo o fluxo salivar em repouso (quadro anexo 1.1) classificado como, assialia, hipossalialia, ideal; e o fluxo salivar estimulado (quadro anexo 1.2) classificado em assialia, hipossalivação severa, hipossalivação moderada, hipossalivação leve, ideal e sialorréia.

2.3.2-FIABILIDADE

A fiabilidade (quadro anexo 1.3) foi medida por uma única examinadora treinada durante a transferência da saliva para o microtubo, sendo classificada como: serosa(não forma fio), fluida(± 2 cm de fio) e viscosa (≥ 5 cm de fio).

2.3.3- PH SALIVAR

A análise de pH foi feita com o auxílio de uma fita indicadora de pH (*MQuant® Merck, O Teste de pH 1-14,0*). Mergulhou-se a fita na saliva coletada durante 30 segundos a 1 minuto, e a coloração adquirida pela fita determina o pH, de acordo com as recomendações dos fabricantes na tabela padrão (indicada na própria embalagem da fita).

2.3.4- CAPACIDADE TAMPÃO

A capacidade tampão foi feita a partir de 1ml de saliva estimulada do frasco coletor, adicionada de 3 ml de ácido clorídrico 0,005M e

mensuração após 2 minutos o pH com uma nova fita indicadora. Valores abaixo de pH 4,0 indicam baixa capacidade tampão.

2.4- TESTES DAS CONCENTRAÇÕES DE ÍONS CÁLCIO E FOSFATO

Para a análise desses íons, foram usadas salivas em repouso, armazenadas em microtubos contendo 1mL (total de 30 amostras), sendo todas mantidas em refrigeradas em freezer -80°C por 36 meses. Dessas, foram subamostradas $n=16$, sendo oito de indivíduos com DM e oito de indivíduos sem DM pelo critério da qualidade dos dados dos prontuários quanto ao uso de medicações pelos pacientes.

Para o teste de íons cálcio, as 16 amostras foram submetidas a análise utilizando o kit *Cálcio Liquiform*® (Cálcio Liquiform, Catálogo 90ANVISA), conforme recomendação do fabricante e após tratamento por acidificação com 0,2ml de HCl 6 mol/L por 60 minutos. O reagente de trabalho apresenta coloração violeta com absorvância em torno de 0,5. O volume de 0,02mL da amostra foi adicionado ao reagente e então as absorvâncias foram determinadas e comparadas com padrão a 570nm ou filtro verde laranja (550 ~ 590) (quadro anexo 4).

Para o teste de íons fósforo, a mesma subamostra de 16 indivíduos foi analisada com o *Kit Fósforo UV*® (Fósforo UV, Catálogo 12-200 ANVISA). O preparo da amostra incluiu adição de 0,2ml de HCl 6 mol/L na amostra e incubação por 60 minutos antes de iniciar o ensaio. A amostra acidificada foi homogeneizada antes de uso. O valor de HCl é sugestivo para 1ml de amostra, podendo variar pra mais ou menos, sendo necessário a realização de teste para definir a quantidade. O reagente de trabalho é o molibdato, não sendo necessário realizar preparo prévio do reagente para realização dos testes (reagente de cor, com absorvância medida em 340 nm).

Os Kits da Labtest em questão são um sistema para a determinação do cálcio e fósforo por reação de ponto final em amostras de sangue e urina, e no entanto, estes testes foram adaptados para uso em saliva. O volume de 200 μ L da amostra era adicionado ao reagente e então as absorbâncias foram determinadas e comparadas com padrão a 640 ~ 700 nm, em volume final de 200 μ L da reação em triplicata nos poços da placa (figura anexa 5).

2.5-TAMANHO DO ESTUDO E MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Devido ao estudo ser parte de um projeto de extensão, o cálculo do tamanho do estudo foi realizado a posteriori, para o poder do estudo. Poder acima de 80% seria considerado suficiente.

Médias e desvios padrão foram calculadas e comparadas entre indivíduos de acordo com seu diagnóstico de DM, controle glicêmico, uso de hipoglicêmicos e uso de insulina. Testes não paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Correlações de Spearman) e paramétricos (Qui-quadrado) foram utilizados após verificação da normalidade dos dados. Todas análises foram realizadas em software SPSS (IBM, v. 26 para MacOS) e os gráficos gerados no software Prism 9 (Graphpad, v.9.0.2 para MacOS).

3- RESULTADOS:

3.1 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O número total de pacientes avaliados foi 118. Destes, 66 indivíduos eram diagnosticados com DM2 e 52 não apresentavam DM. As médias de idades eram de 44,6 \pm 11,6 para indivíduos sem DM e 59,1 \pm 9,5 para indivíduos com DM ($p=0,000$). Valores de glicemia em jejum, HbA1c e glicose salivar confirmam a hiperglicemia do grupo de indivíduos com DM ($p<0,05$). Quando os indivíduos foram categorizados de acordo com o controle metabólico (con-

trolado x não controlado), não se observou diferenças nos resultados quando comparados ao diagnóstico de DM (tabela 1).

Medicações já descritas na literatura como causadoras de hipossalivação - tais quais glibenclamida e a metformina - estavam sendo usadas por 80% dos indivíduos com DM. As análises estatísticas compararam os pacientes com e sem DM. No entanto, com relação ao uso de insulina já foi possível identificar alterações nos parâmetros salivares, principalmente em relação à capacidade tampão ($p = 0,003$). Com relação aos valores de glicemia (glicemia em jejum e HbA1C), o uso de insulina impactou mais do que o uso de hipoglicêmico nos parâmetros salivares avaliados (Tabela 1).

3.2 - DIAGNÓSTICO DO FLUXO SALIVAR

O teste de fluxo salivar em repouso demonstrou que 31 (26,7%) pacientes apresentaram assialia, 48 (41,3%) apresentaram hipossalialia e 37 (32%) saliva ideal (Figura 1). Quando os dados foram avaliados de acordo com o controle metabólico, o número de pacientes com DM era maior tanto para hipossalivação quanto para a assialia.

Já o fluxo salivar estimulado resultou em 19 (16,4%) indivíduos com assialia, 9 (7,7%) com hipossalivação leve, 30(26%) hipossalivação moderada e 51 (44%) apresentaram hipossalivação severa e 6 (5,1%) saliva ideal (Figura 3). Nenhum dos testes foi capaz de apresentar diferença significativa entre ter ou não DM ou seu controle metabólico (Figuras 2 e 4). Com relação ao controle glicêmico e o fluxo salivar estimulado, pacientes com controle glicêmico adequado foram os que mais apresentaram alteração salivares, como assialia, hipossalivação severa e moderada, apesar de não haver diferença estatística.

Tabela 1. Características salivares da amostra de acordo com o diagnóstico de DM, controle metabólico, uso de hipoglicêmicos ou insulina.

Diagnóstico de Diabetes	Sem DM		Com DM		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade	44,6	11,6	59,1	9,5	0,000
Fluxo salivar em repouso	0,3	0,3	0,2	0,2	0,091
Fluxo salivar estimulado	0,4	0,3	0,5	0,5	0,686
pH	7,0	0,7	7,0	0,6	0,967
Capacidade tampão	4,0	1,2	4,6	1,3	0,071
Glicose salivar	1,6	5,0	0,8	0,7	0,031
Glicemia em jejum	95,9	16,9	132,9	68,1	0,002
HbA1c	6,1	2,0	7,1	2,4	0,002

Diagnóstico de Diabetes	Controlado		Não controlado		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade	49,8	11,9	52,9	14,2	0,181
Fluxo salivar em repouso	0,3	0,2	0,2	0,3	0,068
Fluxo salivar estimulado	0,5	0,4	0,5	0,4	0,507
pH	7,1	0,7	7,0	0,6	0,695
Capacidade tampão	4,2	1,5	4,5	1,1	0,308
Glicose salivar	1,8	4,9	0,6	0,5	0,449
Glicemia em jejum	95,1	20,8	152,4	72,4	0,000
HbA1c	5,5	0,5	9,1	2,7	0,0

Diagnóstico de Diabetes	Não usa hipoglicêmicos		Usa hipoglicêmicos		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade	46,2	11,7	60,8	8,6	0,000
Fluxo salivar em repouso	0,3	0,3	0,2	0,2	0,664
Fluxo salivar estimulado	0,4	0,3	0,5	0,5	0,904
pH	7,1	0,6	7,0	0,7	0,690
Capacidade tampão	4,1	1,2	4,6	1,4	0,215
Glicose salivar	1,5	4,4	0,8	0,6	0,096
Glicemia em jejum	96,7	17,0	137,5	74,9	0,010
HbA1c	6,2	2,0	7,2	2,6	0,007

Diagnóstico de Diabetes	Não usa insulina		Usa insulina		P
	Média	DP	Média	DP	
Idade	51,6	13,2	57,4	9,4	0,115
Fluxo salivar em repouso	0,3	0,2	0,2	0,2	0,180
Fluxo salivar estimulado	0,5	0,4	0,5	0,5	0,985
pH	7,0	0,6	7,2	0,7	0,184
Capacidade tampão	4,2	1,3	5,1	1,2	0,003
Glicose salivar	1,2	3,6	1,0	0,8	0,081
Glicemia em jejum	107,9	46,8	134,6	70,2	0,085
HbA1c	6,3	2,2	7,6	2,6	0,009

Figura 1. Diagnóstico do fluxo salivar em repouso, entre pacientes com e sem DM.

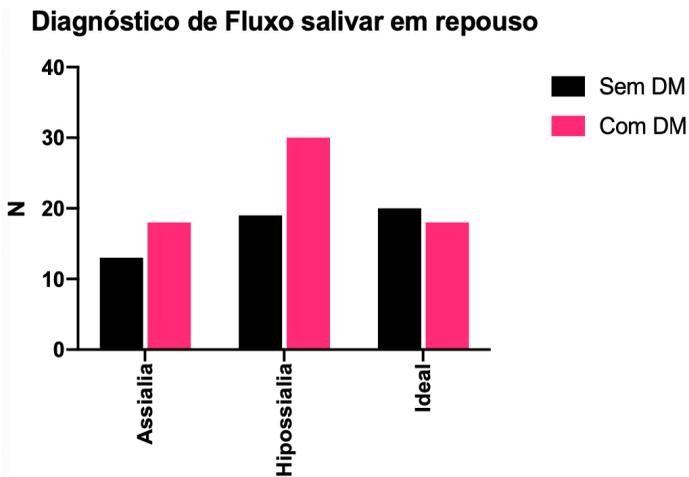


Figura 2. Diagnóstico do fluxo salivar em repouso, entre pacientes com controle glicêmico adequado e com controle glicêmico inadequado.

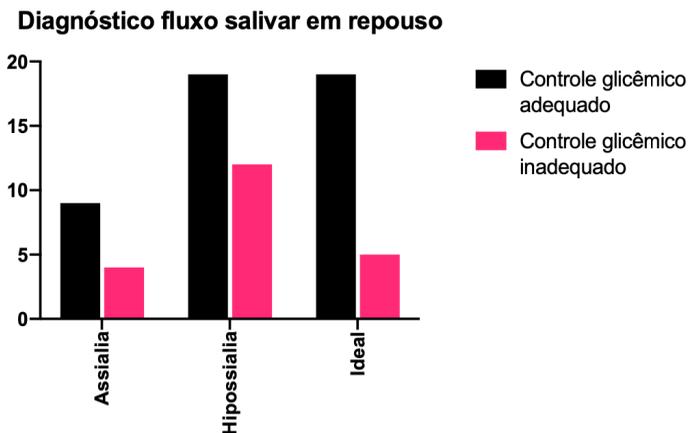


Figura 3. Diagnóstico do fluxo salivar estimulado, entre pacientes com e sem DM.

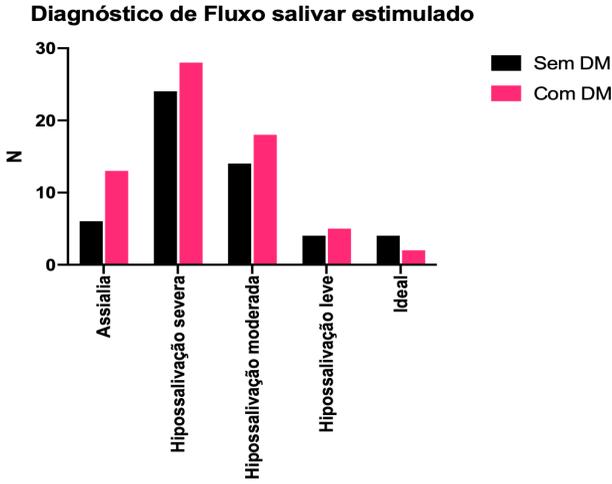
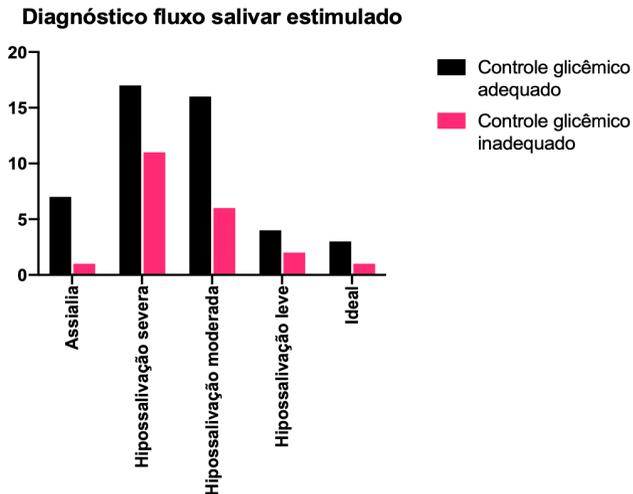


Figura 4. Diagnóstico do fluxo salivar estimulado, entre pacientes com controle glicêmico adequado e com controle glicêmico inadequado.



As concentrações de de glicose salivar, glicose em jejum e hemoglobina glicada foram correlacionadas com os parâmetros quantitativos e qualitativos da saliva, onde obtivemos correlações positivas moderadas entre FSR e FSE, e entre HbA1c e glicemia em jejum, como esperado. Correlações negativas fracas entre FSR e pH salivar, e FSR entre glicose salivar foram encontradas, bem como uma correlação positiva fraca entre HbA1c e capacidade tampão (Tabela 2).

Tabela 2. Correlações de Spearman entre os parâmetros salivares.

		FSR	FSE	pH	Glicose salivar	HbA1c	CT
Glicemia em jejum	Coefficiente de Correlação	-0,192	0,005	0,087	0,052	0,636**	-0,013
	p	0,118	0,967	0,486	0,720	0,000	0,920
Fluxo salivar em repouso	Coefficiente de Correlação		0,607**	0,362**	-0,327**	-0,437	-0,172
	p		0,000	0,000	0,002	0,000	0,081
Fluxo salivar estimulado	Coefficiente de Correlação			0,222*	-0,221*	-0,268*	0,055
	p			0,017	0,043	0,038	0,578
pH	Coefficiente de Correlação				-0,033	0,028	0,033
	p				0,765	0,836	0,738
Glicose salivar	Coefficiente de Correlação					-0,084	0,132
	p					0,593	0,242
HbA1c	Coefficiente de Correlação						0,340*
	p						0,014

CT: capacidade tampão

FSR: fluxo salivar em repouso

FSE: fluxo salivar estimulado

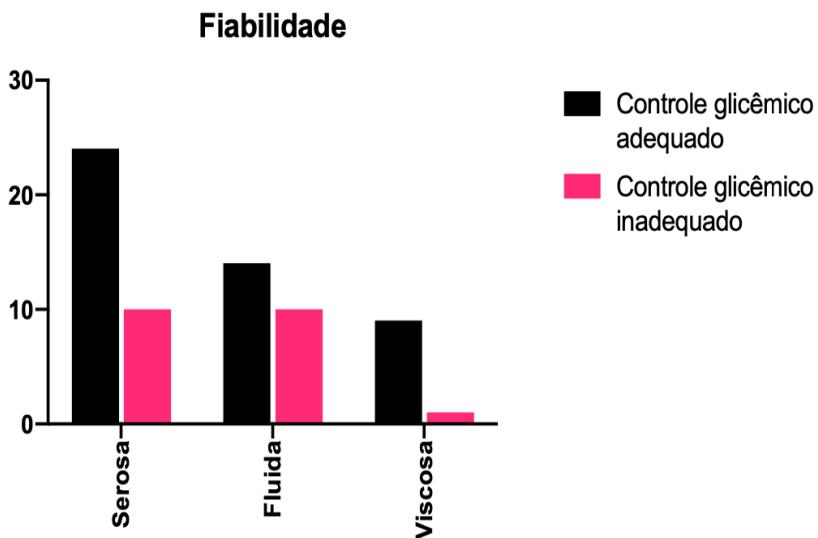
* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

3.2.1-Fiabilidade

Quanto à fiabilidade, os resultados mostraram que 44,5% apresentam a saliva serosa, 21,2% viscosa e 34,3% fluida. Já com relação à glicose, foi possível identificar que a glicose salivar apresentou valor significativo, $p = 0,009$, o que não ocorreu com os índices de glicose sanguínea indicando uma resposta local (Figura 5).

Figura 5. Fiabilidade entre os pacientes com controle glicêmico adequado e com controle glicêmico inadequado (Kruskal-Wallis, $p=0,009$).



3.2.2- pH e Capacidade tampão

Quanto à capacidade tampão, grande parte dos pacientes tiveram o pH na faixa de 7, representando 59,6% dos pacientes, pH 8 foram 22,1% e pH 6 foram 18,4%. Características de qualidade da saliva, como a capacidade tampão não apresentaram diferenças entre grupos ($p > 0,05$) (Tabela 1).

3.3 - ANÁLISE DOS ÍONS CÁLCIO E FOSFATO

Com relação à concentração de íons cálcio e íons fósforo, ambos íons foram identificados em concentração média de $0,302 \pm 0,0312$ e $1,63 \pm 0,709$, respectivamente, entre todos os indivíduos analisados. A distribuição da concentração de cálcio e fósforo é igual nas categorias de DM e não DM. A tabela 3 resume as características de concentrações iônicas para a presença de DM e para os tipos de medicações utilizadas (Tabela 3).

Para avaliação entre os grupos das medicações e as concentrações iônicas de cálcio e fósforo, foram analisados os anti-hipertensivos, os antidepressivos, os antidiabéticos, sendo que, a insulina e a metformina foram analisadas separadamente. Quanto aos diferentes medicamentos usado entre os pacientes DM e sem DM, também não foram encontradas diferenças estatísticas. Para os antidiabéticos os íons cálcio apresentavam $p = 0,536$ e íons fósforo $p = 0,75$. Para os anti-hipertensivos os íons cálcio apresentavam $p = 0,328$ e íons fósforo $p = 0,878$, antidepressivos os íons cálcio apresentavam $p = 0,625$ e íons fósforo $p = 0,875$. Todavia, ao compararmos insulina e a metformina o valor de p não foi calculado, tendo em vista que pacientes que não sem DM não fazem uso dessas medicações.

Não foi encontrado significativo aumento de escala e associação no cálcio salivar e fósforo salivar e o número amostral precisa ser aumentado posteriormente, no entanto observou-se um valor de

cálcio salivar ligeiramente maior do que de fósforo em pacientes diabéticos. O cálculo do poder do estudo foi realizado para a comparação da quantidade de cálcio, foi de aproximadamente 50.6%. Para o fósforo, o poder foi muito baixo e precisa aumentar o N de amostras.

Tabela 3. Concentração iônica de cálcio e fosfato para indivíduos com e sem Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) e com relação ao tipo de medicação utilizada.

Variáveis	População do estudo (N=16)	DM (N=8)	Sem DM (N=8)	Comparação entre grupos
	Média ± DP (Min-Max)	Média ± DP (Min-Max)	Média ± SD (Min-Max)	Valor de p
Concentração iônica				
<i>Ions cálcio</i>	0,302±0,0312 (0,263 - 0,378)	0,295±0,0292 (0,275 - 0,365)	0,309±0,033 (0,276 - 0,378)	0,328
<i>Ions fósforo</i>	1,63±0,709 (1,22 - 3,927)	1,491±0,375 (1,192 - 2,205)	1,783±0,942 (1,132 - 3,927)	0,645
	Média ± DP (Min-Max)	Média ± DP (Min-Max)	Média ± DP (Min-Max)	Valor de p
Medicamentos em relação ao Cálcio				
<i>Antidiabéticos</i>	0,3±0,03	0,29±0,03	0,30±0,03	0,536
<i>Anti-hipertensivo</i>	0,3±0,03	0,31±0,03	0,29±0,01	0,328
<i>Antidepressivos</i>	0,3±0,03	0,28±0	0,30±0,03	0,625
<i>Insulina</i>	0,3±0,03	0,28±0,01	-	-
<i>Metformina</i>	0,3±0,03	0,29±0,03	-	-
	Média ± DP (Min-Max)	Média ± DP (Min-Max)	Média ± DP (Min-Max)	Valor de p
Medicamentos em relação ao Fósforo				
<i>Antidiabéticos</i>	1,63±0,70	1,51±0,40	1,73±0,89	0,758
<i>Anti-hipertensivo</i>	1,63±0,70	1,49±0,37	1,77±0,94	0,878
<i>Antidepressivos</i>	1,63±0,70	1,35±0	1,65±0,72	0,875
<i>Insulina</i>	1,63±0,70	1,52±0,37	-	-
<i>Metformina</i>	1,63±0,70	1,58±0,45	-	-

4-DISCUSSÃO:

O diabetes é uma doença crônica de longa duração, e um controle metabólico adequado pode evitar o aparecimento das diversas complicações sistêmicas. Dentre essas complicações, destaca-se que a hiperglicemia persistente afeta o estado de saúde bucal geral. As manifestações bucais do diabético são variadas e podem ser decorrentes das altas concentrações de glicose na saliva e outros componentes salivares, especialmente no diabetes mal controlado[14]. Com isso, o estudo das propriedades e funções da saliva têm sido recorrentes, visto que, independente da presença de DM, o diagnóstico e a interpretação das características quantitativas e qualitativas da saliva é de grande importância para o cirurgião-dentista e para o paciente. Este estudo mapeou as características salivares em pacientes com e sem DM.

No presente estudo, a taxa de fluxo salivar em repouso e estimulado foi similar nos indivíduos com DM, independentemente de estarem bem ou mal controlados metabolicamente, em comparação com indivíduos saudáveis, diferente do que foi descrito por Bernardi et al, 2007; Lima, Danilo Lopes Ferreira, et al, 2017; Carramolino-Cuéllar, Esther, et al,2018, e corroborando com outros estudos que não encontram essas diferenças entre pacientes com DM e o grupo controle COLLIN, Hanna-Leena et al.2000. Acredita-se que o aumento da diurese (poliúria), que causa redução do líquido extracelular e, conseqüentemente, da produção de saliva, pode ser responsável pela redução do fluxo salivar encontrado nos indivíduos estudados. Além disso, o DM pode levar a neuropatias autonômicas e alterações microvasculares que reduzem a capacidade de responder a um estímulo salivar; portanto, a taxa de secreção salivar estimulada, mas não a repouso, poderia ser afetada. Acreditamos que nessa amostra a diferença não

foi detectada quando as variáveis foram avaliadas de forma categórica, agrupando indivíduos com diferentes características, tanto o diagnóstico de DM quanto o diagnóstico de saliva (se fluxo normal ou alterado) (Tabela 1; Figuras 1 a 4). Entretanto, quando avaliamos as variáveis de forma contínua (Tabela 2), é possível observar que o aumento dos níveis de glicose sanguínea refletem significativamente com os níveis de produção de saliva. Observamos uma correlação negativa significativa entre a taxa de fluxo salivar estimulado e as concentrações de glicose no sangue, sugerindo que a hiperglicemia é um fator que influencia a taxa de fluxo salivar, visto que altos níveis de HbA1c refletem em períodos hiperglicêmicos contínuos, o que é deletério para a saúde bucal [17].

Este estudo também identificou que entre os 118 pacientes avaliados, a hipossalivação foi observada em 48 pacientes (41,4%), sendo 65% desses pacientes eram do sexo feminino, algo que também é observado no estudo de Diep, My Tien, et al, 2021[15]. Assim como na assialia, que foi observada em 31 pacientes (26,7%), sendo que 64,5% desses pacientes eram do sexo feminino (sem diferença estatística em indivíduos com e sem DM; Qui-quadrado $p=0,69$). Corroborando com nossos achados, podemos observar que na literatura a xerostomia é uma condição mais recorrente em mulheres, e sua prevalência é maior na sexta década de vida, provavelmente devido a um aumento na ingestão de drogas, devido a distúrbios crônicos, tais como: hipertensão, diabetes e depressão [1, 4]. Além disso, os indivíduos que apresentam quadro de xerostomia grave têm 2,3 a 4,9 vezes mais chances de passar por uma experiência negativa na sua qualidade de vida devido a esta condição oral [4].

Além do fluxo, a capacidade tampão da saliva também é um importante fator de resistência à doença cárie, pois age neutrali-

zando os ácidos bucais, e o reduzido fluxo salivar que geralmente está associado a uma baixa capacidade tamponante, podendo causar infecções da mucosa oral e periodontite. Um aumento na concentração de glicose no fluido oral promove o crescimento de *Streptococcus mutans* e Lactobacilos e aumenta o número e a duração da acidificação local [16]. Na saliva dos indivíduos diabéticos que fazem uso de insulina foi possível identificar uma correlação significativa entre o uso da insulina e alterações na capacidade tampão desses indivíduos. Já a comparação entre os grupos, não apresentou resultados que demonstrasse que a capacidade tampão era maior nos pacientes não diabéticos, assim como apontado nos estudos de Bernardi et al, 2007; Wakde, Singh, et al, 2018. [17, 18]. A principal alteração que ocorre na cavidade bucal é a redução do pH. No presente estudo, o pH salivar de pacientes com DM pareceu mais básico. No entanto, os resultados encontrados não apontam significância estatística.

Em adição, cabe destacar que, diante de um estímulo estressor natural, devido a ativação do sistema nervoso autônomo simpático, a saliva responde de forma quantitativa reduzindo o seu fluxo, e qualitativa aumentando a sua viscosidade [19]. Este estudo identificou que a glicose salivar apresentou valor significativo, $p = 0,009$, o que não ocorreu com os índices de glicose sanguínea indicando uma resposta local. Possivelmente, a concentração elevada de glicose salivar aumentou os gradientes osmóticos dos vasos sanguíneos em relação às glândulas salivares, limitando a secreção da saliva e alterando a densidade final da saliva secretada.

Concomitante aos distúrbios sistêmicos, a polifarmácia está cada vez mais presente na população idosa, devido a um gerenciamento farmacológico cada vez mais complexo de vários estados

de doença. Os efeitos colaterais comumente relatados com o uso de antipsicóticos, anticonvulsivantes, ansiolíticos e sedativos são xerostomia, aumento da salivação, disfagia, disgeusia, infecção oral por *Candida* e dor orofaríngea [20]. No estudo de Mauri-Obradors, Estrugo-Devesse et al, 2017 [21]; foram relatados os efeitos colaterais dos anti-hipertensivos, o mais recorrente foi a xerostomia. Ademais, medicações associadas à hipossalivação, tais como glibenclamida e a metformina, estavam sendo usadas pelos pacientes com hipossalivação severa. Neste sentido, um questionário padronizado sobre os sintomas pode ajudar a confirmar a hipofunção da glândula salivar [18-20]. Sabemos que boca seca é uma manifestação oral do diabetes que pode levar a diversos problemas clínicos ou sociais para o paciente [18] que não for tratado prontamente. Novos estudos devem ser realizados para comparação da xerostomia (sensação de boca seca), e não apenas hipossalivação nesses pacientes (verificada e confirmada por teste de sialometria).

No entanto, sabe-se que a grande maioria dos medicamentos não danifica as glândulas salivares [6], mas a probabilidade de diminuição das taxas de fluxo salivar na sexta década de vida aumenta na presença de várias doenças crônicas e a polifarmácia. Quando avaliamos as medicações usadas pelos 16 pacientes do estudo, observamos que 5 pacientes utilizavam antidiabéticos e anti-hipertensivo simultaneamente e ambos apresentavam hipossalivação moderada e apenas 1 paciente utilizava anti-hipertensivo e antidepressivo, apresentado hipossalivação leve. Os demais pacientes realizavam monoterapia ou não tomavam medicação. O resultado desta avaliação pode ajudar, em parte, a entender o aumento dos índices de cárie em pacientes diabéticos, demonstrados previamente por nosso grupo de pesquisa. Tendo o acesso a esses dados, e em conjunto com dados dos níveis de eletrólito liberados na saliva, será possível traçar uma

possível relação de distúrbios salivares com o tipo de medicação usada cronicamente por alguns pacientes.

O papel do cálcio e do fósforo na remineralização dentária é bem conhecido e sua concentração em toda a saliva estimulada reflete seu nível na placa. Estudo de UK Ambikathanaya et al. 2018 comprovou que o fósforo tem efeito na prevenção da cárie [22]. Altos níveis de cálcio e fósforo na saliva total e parótida foram encontrados para estar associados a uma baixa taxa de cárie dentária [10]. O estudo mostrou que os baixos níveis de cálcio e fosfato salivar têm uma associação modesta com a susceptibilidade à cárie. Cálcio e fósforo são conhecidos por reduzir a solubilidade do esmalte, diminuindo a incidência de cárie dentária [11].

O estudo de HEGDE, Mithra N. et al.2014[23] mostrou que os baixos níveis de cálcio e fosfato salivar têm uma associação modesta com a susceptibilidade à cárie. Além disso, no estudo de UK, Ambikathanaya et al. 2018 [22, 24] sugere-se que os altos níveis de cálcio e fósforo na saliva total podem estar associados a uma baixa taxa de cárie dentária e que o diabetes desempenha um papel vital na concentração de eletrólitos salivares que indiretamente promove a progressão da cárie.

No entanto, a literatura trás que a concentração do cálcio salivar apresenta-se ligeiramente maior que o do fósforo salivar entre os pacientes diabéticos [14, 25, 26]. A ação da insulina é estimulada pela vitamina D ou por aumentar diretamente a expressão dos receptores de insulina, aumentando assim a capacidade de resposta da insulina para o transporte de glicose, ou indiretamente pela regulação dos níveis de cálcio citoplasmático extracelular [25, 27]. A secreção de insulina é um processo cálcio-dependente que faz com que pacientes com DM2 apresentem baixos níveis

de insulina, diminuindo, assim, os níveis séricos de cálcio. A presença de cálcio na saliva em alta concentração é um benefício indicador social da saúde bucal de uma pessoa. O cálcio salivar desempenha um papel propício na remineralização do esmalte e, portanto, seus níveis saturados na saliva [14, 25, 26, 28, 29].

Dentre as limitações dessa pesquisa, importante analisar com cautela os resultados devido o viés de seleção. Todos os indivíduos foram recrutados em um projeto de extensão, portanto estavam buscando tratamento, o que reduz a validade externa dos achados. Destaca-se também o uso de fitas de pH para medir o valor estimado da saliva, seria melhor mensurado com a presença de um leito digital, medir o volume da saliva coletada com seringas ao invés de usar pipetas calibras e o número pequeno de amostras de saliva para realização dos testes iônicos.

Ademais, para trabalhos futuros, o ideal seria realizar o teste com salivas recém-coletadas, tendo em vista que os íons se precipitam em um período curto, e nesse estudo foram utilizadas salivas que estavam refrigeradas em freezer condicionado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por um período aproximado de 36 meses até a data dos testes. Novos estudos são necessários para avaliar a concentração de íons em amostras de saliva recém-coletadas e avaliar se o período da coleta e tempo entre coleta e a leitura influenciam no resultado final da concentração real da amostra.

6-CONCLUSÃO:

Mais da metade dos indivíduos com DM apresentaram hipossalivação severa ou até mesmo assialia. Porém, não houve diferença significativa entre os valores encontrados no fluxo salivar em

repouso, no fluxo salivar estimulado ou no pH em relação à presença ou ausência de DM. Porém, o aumento da glicemia indicou uma redução significativa de negativa de fluxo salivar em repouso e capacidade tampão. Com relação à concentração de íons cálcio e íons fósforo, o presente estudo padronizou os testes através de adaptação de kits comerciais para saliva, para que novos estudos sejam realizados.

NORMAS DA REVISTA

Escopo e política

ESCOPO

A **Journal of Applied Oral Science (JAOS)** tem o compromisso de divulgar os avanços científicos e tecnológicos alcançados pela comunidade orofacial, odontológica e fonoaudiológica, de acordo com os indicadores de qualidade e material revisado por pares, com o objetivo de assegurar sua aceitabilidade dentro de seus campos de conhecimento. O objetivo principal do JAOS é publicar resultados de pesquisas originais / investigações clínicas na área de Ciências Oral, com ênfase em odontologia, fonoaudiologia e áreas afins.

Submissões de relatos de casos (incluindo séries de casos e protocolos clínicos) e comunicações breves não são mais aceitas pela JAOS e manuscritos de revisão (incluindo revisões sistemáticas) só podem ser submetidos a convite do editor.

Este jornal adota a licença Creative Commons CC-BY:

"Esta licença permite que outros distribuam, remixem, ajustem e desenvolvam seu trabalho, mesmo comercialmente, contanto que eles creditem você pela criação original. Esta é a mais flexível das licenças oferecidas. Recomendada para a máxima disseminação e uso dos materiais licenciados. "

1.1 Taxa de publicação

Não há nenhuma taxa para os autores para submeter ao JAOS nem Article Processing Charge (APC).

2 DIRETRIZES GERAIS

2.1 Originalidade

Os artigos enviados para publicação **devem ser originais**, não sendo permitida a submissão simultânea a outra revista, nacional ou internacional. JAOS reterá os direitos autorais de todos os artigos publicados, incluindo traduções; a reprodução futura na forma de transcrição também é permitida, desde que a fonte seja devidamente citada.

2.2 Aceitação de pré-impressão

Uma pré-impressão é definida como um manuscrito pronto para submissão a um periódico que é depositado em servidores confiáveis de pré-impressão antes ou em paralelo com a submissão a um periódico. Serão aceitas submissões de trabalhos previamente depositados nestes servidores, os quais serão devidamente avaliados quanto ao seu reconhecimento e qualidade pela JAOS.

Em caso de aceitação e publicação do artigo no JAOS, os autores devem atualizar o status do registro no servidor de pré-impressão, informando a referência completa da publicação na revista.

2.3 Repositório de dados

JAOS **requer** a citação e referência de dados, códigos de programa e qualquer outro conteúdo subjacente aos textos dos artigos. Trabalhos resultantes de projetos de pesquisa originais devem ser submetidos com nota de rodapé na página de rosto sobre a disponibilidade de dados, informando se o conjunto de dados está disponível publicamente ou não e como acessá-lo.

Para garantir total transparência dos dados obtidos, o JAOS exige que os autores declarem que qualquer dado que não seja depositado em repositórios de acesso aberto **deve** ser disponibilizado aos revisores mediante solicitação.

Para disponibilizar esses dados de acordo com as políticas da SciELO, os autores **devem** preencher o formulário Open Science Compliance.

Para garantir a qualidade e o reconhecimento dos dados gerados, a JAOS recomenda e segue [os](#) princípios [FAIR](#) (Findable,

Accessible, Interoperable and Reutilizable).

O JAOS recomenda os seguintes repositórios de dados:

SciELO Data - <https://data.scielo.org/>

Figshare - <https://figshare.com/>

Harvard Dataverse - <https://dataverse.harvard.edu/>

Data Mendeley - <https://data.mendeley.com/>

Zenodo - <https://zenodo.org/>

Repositório de dados científicos da USP - <https://uspdigital.usp.br/repositorio/>

2.4 JAOS só aceitará submissões de manuscritos escritos em inglês. O idioma inglês também deve ser adotado em todos os documentos durante os procedimentos que envolvem os artigos. O conteúdo dos textos, citações e referências dos trabalhos submetidos e publicados são de responsabilidade exclusiva dos autores, não refletindo necessariamente a opinião do Editor-Chefe ou Conselho Editorial do JAOS.

2.5 JAOS tem o direito de submeter todos os manuscritos ao Conselho Editorial, que está totalmente autorizado a determinar a adequação de seu conteúdo à revisão por pares (caso contrário, os manuscritos receberão uma decisão de Rejeição Imediata), e a decisão subsequente sobre aceitação / rejeição, ou devolvê-los aos autores com sugestões e modificações ao texto e / ou para que os adaptem às normas editoriais da revista. Nesse caso, o manuscrito será reavaliado pelo Editor-Chefe e pelo Conselho Editorial.

2.6 As datas de recebimento do artigo original e sua aceitação aparecerão quando da publicação no JAOS.

2.7 JAOS é publicado exclusivamente em formato eletrônico.

3 CRITÉRIOS DE REFERÊNCIA

3.1 Pré-avaliação: os manuscritos serão apreciados pelos Editores-Chefes e Editores Associados por sua adequação ao escopo da Revista, prioridade e potencial de publicação e impacto de citação, grau de novidade e metodologia. Os manuscritos considerados inadequados nesta etapa serão rejeitados e devolvidos

aos autores, enquanto os manuscritos considerados adequados seguirão o processo normal de revisão por pares.

3.2 Revisão técnica: manuscritos aprovados na fase de pré-avaliação serão avaliados quanto à conformidade com as normas de publicação e presença de documentos obrigatórios para submissão ao JAOS. Manuscritos que não estiverem de acordo com as instruções serão devolvidos aos autores para ajustes antes de serem revisados pelos Editores Associados e revisores.

3.3 Avaliação de mérito e conteúdo: os trabalhos aprovados por Editores Associados serão avaliados quanto ao mérito científico e metodológico por, pelo menos, dois revisores *ad hoc* de instituições distintas da dos autores, além do Editor-Chefe.

3.3.1 Como parte do processo de avaliação, todos os manuscritos serão submetidos à análise por um software de plágio.

3.3.2 O Editor-Chefe decidirá sobre a aceitação do manuscrito. Quando a revisão do original for necessária, o manuscrito será devolvido ao autor correspondente para modificação. Uma versão revisada com modificações será submetida novamente pelos autores, e será reavaliada pelo Editor-Chefe, Conselho Editorial e pareceristas *ad hoc*, se necessário.

3.4 Após a aprovação do mérito científico, os manuscritos passarão por uma revisão final realizada por profissional designado pela JAOS. Se os manuscritos ainda forem considerados inadequados, eles serão devolvidos aos autores para revisão.

3.5 Autores e pareceristas serão mantidos anônimos durante o processo de revisão.

4 provas de galé

4.1 As provas galé de cada artigo serão enviadas ao autor correspondente por correio eletrônico em formato pdf para aprovação final.

4.2 Se necessário, os autores terão 48 horas para fazer as correções e devolver o artigo revisado.

4.3 As únicas correções aceitas serão pequenas correções ortográficas e verificação de figuras. Grandes correções farão com que o manuscrito passe por uma nova revisão por pareceristas e atrasos em sua publicação.

4.4 Se a prova final não for devolvida em 48 horas, o Editor-Chefe a considerará a versão final inalterada.

4.5 **Não é permitida** a inclusão de novos autores nesta fase do processo de publicação.

4.6 É de responsabilidade exclusiva dos autores verificar o uso adequado de seus nomes de citação e afiliação no manuscrito.

Forma e preparação de manuscritos

1 Apresentação do Manuscrito

1.1 Estrutura do manuscrito

1.1.1 A página de rosto deve ser enviada como arquivo suplementar e deve conter apenas:

- Título do manuscrito em inglês.
- Nomes dos autores em ordem direta com suas respectivas afiliações em inglês. As afiliações devem ser escritas em português para autores brasileiros, em espanhol para autores espanhóis e em inglês para as demais nacionalidades.

- Endereço completo do autor para correspondência, para quem toda a correspondência deve ser endereçada, incluindo número de telefone e endereço de e-mail.
- Informações sobre o depósito do manuscrito em *servidor de preprints*, quando aplicável, indicando o endereço de acesso e o número DOI, se necessário (anexar o [formulário Open Science Compliance](#)). Citação e referência dos dados de pesquisa especificando o repositório e o número DOI (anexar o formulário [Open Science Compliance](#)).
- Nota obrigatória indicando se o manuscrito é derivado de dissertações ou teses e seus respectivos endereços de acesso quando disponíveis.

1.1.2 Texto

- O artigo deve ser previamente traduzido para o idioma inglês ou revisado por um profissional revisor ou empresa.
Os autores que tenham o inglês como língua nativa devem apresentar como arquivo suplementar carta assinada responsabilizando-se pela qualidade do idioma inglês e pela edição do texto.
- Título do manuscrito em inglês.
- Resumo estruturado em parágrafo único: deve conter no máximo 300 palavras, destacando-se pequena introdução, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.
- Palavras-chave: palavras ou expressões que identificam o conteúdo do manuscrito. Os autores devem verificar tanto o [MeSH](#) quanto o [DeCS](#). Os autores devem usar pontos para separar as palavras-chave, que devem ter a primeira letra da primeira palavra em maiúsculas. Ex: implantes dentários. Prótese fixa. Fotoelasticidade. Ajuste passivo.
- Introdução: resumo da justificativa e proposta do estudo incluindo apenas referências adequadas. Deve indicar claramente a hipótese do estudo.
- Metodologia: o material e os métodos são apresentados com detalhes suficientes para permitir a confirmação dos

achados. Inclui a cidade, estado e país de todos os fabricantes logo após a primeira aparição dos produtos, reagentes ou equipamentos. Métodos publicados devem ser consultados e brevemente discutidos, exceto se modificações foram feitas. Indique os métodos estatísticos empregados, se aplicável. Consulte o item 3 para princípios éticos e registro de ensaios clínicos.

- Resultados: devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, tabelas e ilustrações. Os dados contidos em tabelas e ilustrações não devem ser repetidos no texto, apenas os achados importantes devem ser destacados. Por favor, use o menor número possível de tabelas e figuras.
- Discussão: esta seção deve enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo, discutindo-os com investigações anteriores. Quaisquer dados ou informações mencionados na introdução ou resultados não devem ser repetidos. Os autores devem ressaltar as implicações de seus achados, bem como suas limitações.
- Conclusão (ões): Fornece conclusões curtas que podem ser tiradas da pesquisa. Vá além de reafirmar os resultados, estabelecendo conclusões pertinentes aos objetivos com base nos dados. Na maioria dos casos, as conclusões são verdadeiras apenas para a população do estudo.
- Agradecimentos (quando apropriado): Agradece àqueles que contribuíram para o trabalho. Especifique patrocinadores, subsídios, bolsas e bolsas de estudo com os respectivos nomes e números de identificação.
- Referências (consulte o item 2.3)

2 NORMALIZAÇÃO TÉCNICA

O manuscrito deve ser digitado da seguinte forma: espaçamento 1,5 em fonte Arial 11 pt, com margens de 3 cm de cada lado, em página A4, totalizando, no máximo, 12 páginas.

2.1 Ilustrações e Tabelas

2.1.1 As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, tabelas, etc.), consideradas como figuras, devem ser limitadas ao mínimo

possível e devem ser enviadas em arquivos separados, numerados consecutivamente com algarismos arábicos de acordo com o ordem em que aparecem no texto.

2.1.2 Todas as ilustrações devem ser inseridas no corpo do arquivo Word, mas enviadas separadamente em arquivos individuais durante a submissão do artigo. As fotografias devem ser enviadas em formato .jpg ou tiff com largura mínima de 10 cm e resolução mínima de 300 dpi.

2.1.3 As tabelas devem ser organizadas de forma lógica, numeradas consecutivamente com números arábicos. A legenda deve ser colocada acima das tabelas. As tabelas devem ser abertas nas laterais direita e esquerda, retirando quaisquer linhas internas horizontais ou verticais, bem como quaisquer cores ou tonalidades. As tabelas devem ser enviadas em formato .xls.

2.1.4 As legendas correspondentes das figuras e tabelas devem ser claras, concisas e digitadas no final do manuscrito em lista separada precedida do número correspondente.

2.1.5 As notas de rodapé devem ser indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo possível.

2.2 Citação dos Autores A

citação dos autores no texto pode ser realizada de duas maneiras:

1) Apenas numérica: ... e interferir no sistema bacteriano e no sistema tecidual. 3,4,7-10 As referências devem ser citadas em ordem numérica crescente dentro do parágrafo.
2) ou alfanumérico

- um autor - Gatewood31 (2012)
- dois autores - Cotti e Mercurio19 (2016)

- três autores - Azar, Safi, Nikaein27 (2012)
- mais de três autores - Gealh, et al.28 (2014)

2.3 Referências

As referências devem seguir os "Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a Biomedical Journals - Vancouver" disponíveis em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html .

2.3.1 Todas as referências devem ser citadas no texto. Eles devem ser numerados consecutivamente na ordem em que são mencionados pela primeira vez no texto. As abreviaturas dos títulos das revistas citadas devem seguir a [MEDLINE](#) .

2.3.2 Comunicações pessoais e dados não publicados sem data de publicação não devem ser incluídos na lista de referências.

2.3.3 Resumos, monografias, dissertações e teses não serão aceitos como referências.

2.3.4 Evite fazer referência a artigos publicados em outros idiomas que não o inglês (se incluídos, limite-os a no máximo 3). A tradução em inglês do título deve aparecer entre colchetes e o título original no final da referência.

2.3.5 Os nomes de todos os autores devem ser citados até 6 autores; caso haja mais autores, citar os 6 primeiros autores, seguidos da expressão ", et al.", que deve ser seguida de ponto e não deve ser escrita em itálico. Ex: Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, Lima VM, et al.

2.3.6 No máximo 40 referências podem ser citadas.

Exemplos de referências:

Livro

Preedy VR, organizador. Flúor: química, análise, função e efeitos. Londres: Royal Society of Chemistry; 2015

Capítulo de livro

Buzalaf CP, Leite AL, Buzalaf MA. Metabolismo do flúor. In: Preedy VR, organizador. Flúor: química, análise, função e efeitos. Londres: Royal Society of Chemistry; 2015. p. 54-72.

Artigos publicados em periódicos

Gorduysus M, Nagas E, Torun OY, Gorduysus O. Uma comparação de três sistemas rotativos e técnica de instrumentação manual para a eliminação de *Enterococcus faecalis* do canal radicular. Aust Endod J. 2011; 37 (3): 128-33.

Artigos publicados em periódicos em idiomas diferentes do inglês

Merz WA. Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe [Medição da distância de estruturas direcionadas no microscópio e seu uso na determinação da relação de superfície e volume no tecido ósseo]. Mikroskopie. 1968; 22 (5): 132-42. alemão

Artigo de jornal apenas online (com identificador eletrônico)

Rudolph H, Ostertag S, Ostertag M, Walter MH, Luthardt RG, Kuhn K. Confiabilidade da microscopia de luz e uma técnica de medição de réplica assistida por computador para avaliar o ajuste de copings dentais. J Appl Oral Sci [Internet]. 2018 [citado em 12 de dezembro de 2017]; 26: e20160590. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0590>

Artigo de jornal com DOI

Wagner F, Strasz M, Traxler H, Schicho K, Seemann R. Avaliação de uma placa oblíqua experimental para osteossíntese de fraturas de côndilo mandibular. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017; 124 (6): 537-41. doi: 10.1016 / j.oooo.2017.09.004

Artigo de jornal Epub ahead of print / In press / Forthcoming

Cavalla F, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Determinantes da estabilidade e progressão da lesão periodontal / periapical. *J Dent Res.* Forthcoming 2020. doi: [10.1177 / 0022034520952341](https://doi.org/10.1177/0022034520952341) **Pré-impressão**

Weissheimer T, Só MV, Alcalde MP, Cortez JB, Rosa RA, Vivan RR, et al. Avaliação das propriedades mecânicas de instrumentos de níquel-titânio com alargamento coronal. *Research Square* rs-49258 / v1 [Preprint]. 2020 [citado em 2 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-49258/v1>

Dados de pesquisa

Mazzi-Chaves JF, Silva-Sousa YT, Leoni GB, Silva-Sousa AC, Estrela L, Estrela C, et al. Avaliação micro-tomográfica computadorizada da variabilidade e características morfológicas do sistema de canais radiculares e suas ramificações [conjunto de dados]. 11 de fevereiro de 2020 [citado em 2 de setembro de 2020]. Em: figshare [Internet]. Londres: Digital Science. 416,15 KB. Disponível em: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11839527.v1>

Artigos com mais de 6 autores

Os primeiros 6 autores são citados, seguidos da expressão ", et al."

Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K., Saran R, Heung M, et al. Populações vulneráveis e a associação entre doença renal periodontal e doença renal crônica. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 711-7

Volume com suplemento e / ou edição especial

Davidsdon CL. Avanços em cimentos de ionômero de vidro. J Appl Oral Sci. 2006; 14 (edição sp.): 3-9.

Os autores são totalmente responsáveis pela correção das referências.

3 PRINCÍPIOS ÉTICOS E REGISTRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 Procedimentos experimentais em humanos e animais

A JAOS reafirma os princípios incorporados na Declaração de Helsinky e insiste em que todas as pesquisas envolvendo seres humanos, no caso de publicação nesta revista, sejam conduzidas em conformidade com tais princípios e outros especificados nos respectivos comitês de ética da instituição dos autores. No caso de experimentos com animais, os mesmos princípios éticos também devem ser seguidos. Quando foram utilizados procedimentos cirúrgicos em animais, os autores deveriam apresentar, na seção Metodologia, evidências de que a dose de uma substância adequada foi adequada para produzir anestesia durante todo o procedimento cirúrgico. Todos os experimentos realizados em humanos ou animais devem acompanhar uma descrição, na seção Metodologia,

3.1.1 Trabalhos que apresentem **estudos experimentais em voluntários humanos ou em animais** devem conter aprovação do Comitê de Ética dos relatórios **como arquivo complementar obrigatório**.

3.1.2 Artigos que descrevem estudos em animais devem ser enviados com o ARRIVE Checklist como arquivo complementar obrigatório. A lista de verificação ARRIVE está disponível em

<https://mc04.manuscriptcentral.com/societyimages/jaos-scielo/ARRIVEChecklist.docx>

3.1.3 O certificado do Comitê de Ética redigido em diferentes idiomas do inglês, espanhol e português deve ser integralmente traduzido para o inglês.

3.2 Registro de Ensaios Clínicos

O JAOS apóia as políticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) para o registro de ensaios clínicos. A revista reconhece a importância de tais iniciativas para o registro e publicação internacional de estudos clínicos com acesso aberto. Portanto, o JAOS publicará apenas aqueles ensaios clínicos que tenham recebido anteriormente um número de identificação validado pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. A OMS define ensaios clínicos como "qualquer estudo de pesquisa que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos resultados de saúde.

3.2.1 Os manuscritos que apresentem ensaios clínicos em voluntários humanos devem ser apresentados com os seguintes arquivos suplementares obrigatórios:

- Lista de verificação CONSORT 2010 (<http://www.consort-statement.org/>);
- número de registro da pesquisa em banco de dados que atenda às exigências da OMS e do ICMJE
- Sugestões: para autores brasileiros: <http://www.ensaios-clinicos.gov.br/>
- Sugestões para autores brasileiros e estrangeiros : <http://www.controlled-trials.com/> (ISRCTN) ou <http://prsinfo.clinicaltrials.gov> .

3.2.2 Os estudos com base em survey devem ser submetidos seguindo as mesmas instruções do item acima.

3.3 Revisões

Sistemáticas As Revisões Sistemáticas **SÓ DEVEM SER ENVIADAS A CONVITE DE JAOS**. E mesmo nesses casos, JAOS só receberá revisões sistemáticas de qualquer tipo (tradicionais, visões gerais, revisões gerais e revisões de escopo) se atenderem a 2 requisitos **obrigatórios** :

- A publicação prévia do protocolo de pesquisa da Revisão Sistemática em periódico científico ou a comprovação do

número de registro prévio do protocolo da Revisão Sistemática em plataforma online específica para esse fim. **Não serão aceitas submissões com data de registro posterior à data de submissão do artigo ao JAOS.** Para o registro da Revisão Sistemática, são sugeridas as seguintes plataformas:

- PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>) Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas)
- Open Science Framework (<https://osf.io>)
- Joanna Briggs Institute (<https://joannabriggs.org/>)
- Biblioteca Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>)
- Lista de verificação PRISMA devidamente preenchida (<http://www.prisma-statement.org/>), incluindo todas as extensões aplicáveis para casos particulares.

3.4 O Editor-Chefe e o Conselho Editorial reservam-se o direito de recusar manuscritos que não apresentem evidências claras de que os métodos utilizados não eram apropriados para experimentos em humanos ou animais.

4 QUAISQUER OUTRAS DÚVIDAS DEVEM SER RESOLVIDAS PELO Editor-Chefe E PELA DIRETORIA EDITORIAL

Sending of manuscripts

1-MANUSCRIPT SUBMISSION

1.1 Articles must be submitted through the following address <https://mc04.manuscriptcentral.com/jaos-scielo>

1.2 The **original file** containing the main manuscript must be submitted **without the author's' identification** and affiliations.

1.3 The cover page must be submitted as a supplementary file containing the names of the authors, affiliations and correspondence address, citation and reference of the data repository and preprint server used (when appropriate) and the obligatory note for when the manuscript is derived from a dissertation/thesis.

1.4 Figures must be submitted as supplementary files according

to the specifications of item 2.1 regarding the form and preparation of manuscripts.

1.5 - Tables must be prepared in Excel format and must be submitted as a supplementary files.

1.6 Documents for proof – Ethics Committee protocol, Clinical trial registration, CONSORT Checklist, ARRIVE Checklist and PROSPERO registration – must be submitted as mandatory files.

1.7 The copyediting certificate for English language (signed by a professional or editing company) must be submitted as mandatory supplementary file.

1.8 The [submission form](#), signed by ALL authors, must be submitted as a mandatory file.

1.9 The Open [Science Compliance](#) Form **MUST** be submitted as a supplementary file.

1.10 JAOS requires the inclusion of the ORCID registration number of the authors for manuscript submission. All authors must associate the ORCID registration number to their profile on ScholarOne.

FIGURAS ANEXAS:

Quadro anexo 1. Classificação do fluxo salivar em repouso de acordo com Falcão e Vieira, 2016

Fluxo salivar em repouso	Valore sialométricos (repouso)	
	0,0ml/min	assialia
	0,1 a 0,29ml/min	hipossialia
	0,3 a 0,4ml/min	ideal

Quadro anexo 2. Classificação do fluxo salivar em estimulado de acordo com Falcão e Vieira, 2016

Fluxo salivar estimulado	Valore sialométricos (estimulado)	
	0,0 ml/min	assialia
	0,1 a 0,4 ml/min	Hipossalivação severa
	0,5 a 0,9 ml/min	Hipossalivação moderada
	1, a 1,4 ml/min	Hipossalivação leve
	1,5 a 2,5 ml/min	Ideal
	Acima de 2,5 ml/min	Sialorréia

Quadro anexo 3. Classificação da fiabilidade de acordo com Falcão e Vieira, 2016

Saliva em repouso	Fiabilidade	
	Serosa	Não forma fio
	Fluida	± 2 cm de fio
	Viscosa	≥ 5 cm de fio

Quadro anexo 4. Teste com volume reduzido: íons cálcio.

	Branco	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Padrão
Reagente de Trabalho	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Amostra	-----	0,01 ml	0,02 ml	0,1 ml	-----
Padrão (cálcio)	-----	-----	-----	-----	0,01 ml

Quadro anexo 5. Teste com volume reduzido: íons fósforo.

	Branco	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Padrão
Reagente de Trabalho	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Amostra	-----	0,01 ml	0,02 ml	0,1 ml	-----
Padrão (cálcio)	-----	-----	-----	-----	0,01 ml

Referências

1. Atlas, I.D., International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
2. Bethancourt, H.J., et al., Cognitive performance in relation to hydration status and water intake among older adults, NHANES 2011-2014. *European journal of nutrition*, 2020. **59**(7): p. 3133-3148.
3. Hill-Briggs, F., et al.
4. Moore, P.A., et al., *Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001. **92**(3): p. 281-291.
5. Löfgren, C.D., et al., A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC oral health*, 2012. **12**(1): p. 1-16.
6. Niklander, S., et al., Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian oral research*, 2017. **31**.
7. Alves, C., et al., Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2006. **5**(2): p. 97-110.
8. Prado, B.N. and G.F. Vaccarezza, *Alterações bucais em pacientes diabéticos*. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 2017. **25**(2): p. 147-153.
9. Oyetola, E., et al., Clinical Oral Findings and Salivary Analysis of Patients with and Without Diabetes Mellitus. *J Oral Biol*, 2019. **6**(2): p. 6.
10. Dawes, C. and D. Wong, Role of saliva and salivary diagnostics in the advancement of oral health. *Journal of dental research*, 2019. **98**(2): p. 133-141.

11. Polland, K., F. Higgins, and R. Orchardson, Salivary flow rate and pH during prolonged gum chewing in humans. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2003. **30**(9): p. 861-865.
12. Tan, E.C., et al., Medications that cause dry mouth as an adverse effect in older people: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018. **66**(1): p. 76-84.
13. Cockburn, N., et al., Oral health impacts of medications used to treat mental illness. *Journal of affective disorders*, 2017. **223**: p. 184-193.
14. Shirzaiy, M., et al., Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*, 2015. **9**(4): p. 332-6.
15. My Tien, D., et al., Xerostomia and hyposalivation among a 65-year-old population living in Oslo, Norway. *European Journal of Oral Sciences*, 2021. **129**(1).
16. Syrjala, A.-M.H., et al., Metabolic control as a modifier of the association between salivary factors and dental caries among diabetic patients. *Caries Research*, 2003. **37**(2): p. 142-7.
17. Wakde, Y.N., A. Singh, and A.V. Singh, Comparative Evaluation of Salivary Flow Rate, Ph, Buffering Capacity, Total Protein and Albumin Levels in Chronic Periodontitis Patients: A Clinico-Biochemical Study.
18. Bernardi, M.J., et al., Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients. *Oral Health Prev Dent*, 2007. **5**(1): p. 73-8.
19. Dutra, M.T.d.S., Análise dos níveis de cortisol salivar em jovens e adultos com síndrome de Down e apneia obstrutiva do sono: estudo transversal. 2020.

20. Tan, V.M., et al., The role of digestive factors in determining glycemic response in a multiethnic Asian population. *Eur J Nutr*, 2016. **55**(4): p. 1573-81.
21. Mauri-Obradors, E., et al., Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2017. **22**(5): p. e586.
22. Ambikathanaya, U.K., et al., Role of salivary electrolytes in prevalence of dental caries among diabetic and non-diabetic adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2018. **12**(8): p. ZC05-ZC08.
23. Hegde, M.N., et al., Correlation between dental caries and alkaline phosphatase and calcium levels in serum and saliva in adult Indian population. *Indo Am J Pharm Res*, 2014. **4**(4): p. 2178-2182.
24. Ambikathanaya, U., et al., Salivary Calcium and Phosphorous in Caries Active Type II Diabetic Patients. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 2020. **9**(13): p. 1032-1036.
25. Sultan, E., I. Taha, and L.M. Saber, Altered bone metabolic markers in type 2 diabetes mellitus: impact of glycemic control. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2008. **3**(2): p. 104-116.
26. Ladgotra, A., P. Verma, and S.S. Raj, Estimation of salivary and serum biomarkers in diabetic and non diabetic patients-a comparative study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016. **10**(6): p. ZC56.
27. Shirzaiy, M. and Z. Dalirsani, The effect of glycemic control on salivary lipid peroxidation in type II diabetic patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 2019. **13**(3): p. 1991-1994.
28. Vijayaprasad, K., et al., Relation of salivary calcium, phosphorus and alkaline phosphatase with the incidence of den-

tal caries in children. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 2010. **28**(3): p. 156.

29. Vijayaprabha, K., N. Marwah, and S. Dutta, A biological approach to crown fracture: Fracture reattachment: A report of two cases, in Contemp Clin Dent. 2012. p. S194-8.