



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Sialometria: aspectos de interesse clínico

Denise Pinheiro Falcão^{a,*}, Licia Maria Henrique da Mota^{a,b}, Aline Lauria Pires^c,
Ana Cristina Barreto Bezerra^c

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^bServiço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^cPrograma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de setembro de 2012

Aceito em 12 de março de 2013

Palavras-chave:

Saliva

Sialometria

Fluxo Salivar

Hipossalivação

Xerostomia

RESUMO

A saliva total é um complexo de secreções multiglandulares composto de fluido gengival, células epiteliais descamadas, microrganismos, produtos do metabolismo bacteriano, resíduos alimentares, leucócitos, muco da cavidade nasal e da faringe. A saliva possui diversas funções, incluindo reparação tecidual, tamponamento, proteção, digestão, gustação, ação antimicrobiana, manutenção da integridade do dente e sistema de defesa antioxidante. A redução do fluxo salivar (hipossalivação) é um distúrbio comum, e estima-se que cerca de 20% da população geral tenham esta alteração.

A hipossalivação pode ser decorrente de diabetes mellitus, hipotireoidismo, desidratação, comprometimento do parênquima glandular por processos infecciosos, doenças granulomatosas ou condições autoimunes e inflamatórias (como a síndrome de Sjögren e a artrite reumatoide), radioterapia da região cefálica e/ou cervical, bem como pode estar associada a distúrbios do humor, efeitos adversos ocasionados pelo uso de algumas medicações ou, ainda, ser de causa idiopática. 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. Diagnosticar um paciente como hipossalivador crônico é um desafio na prática clínica, e os métodos de avaliação do fluxo salivar são pouco conhecidos pelos reumatologistas. A avaliação seriada do fluxo salivar é importante para o correto diagnóstico e prognóstico de determinadas condições bucais e sistêmicas. Esta revisão aborda alguns aspectos relacionados à função da saliva, às consequências da hipossalivação e aos métodos de medição da taxa de fluxo salivar, conceitos úteis na prática diária do reumatologista.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: dfalcao@terra.com.br (D.P. Falcão).

Sialometry: aspects of clinical interest

ABSTRACT

Keywords:

Saliva
Sialometry
Salivary flow
Hyposalivation
Xerostomia

Whole saliva is a multiglandular secretion complex consisting of gingival fluid, desquamated epithelial cells, microorganisms, products of bacterial metabolism, food debris, leukocytes mucus from the nasal cavity and the pharynx. Saliva has many functions, including tissue repair, tamponage, protection, digestion, taste, antimicrobial action, maintaining tooth integrity and antioxidant defense system. A decrease in salivary flow (hyposalivation) is a common disorder and it is estimated that approximately 20% of the general population have this alteration. Hyposalivation may be due to diabetes mellitus, hypothyroidism, dehydration, impaired glandular parenchyma by infectious processes, granulomatous diseases or autoimmune and inflammatory conditions (such as Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis), radiotherapy of head and/or neck region, or it may be associated with mood disorders, adverse effects caused by the use of some medications or even be idiopathic. Conventional therapies for the treatment of reduced saliva flow with the use of chemical and gustatory secretagogues are still limited. However, new alternatives have shown great perspective in the treatment of this disorder. To diagnose a patient as having chronic hyposalivation is a challenge in clinical practice and methods of salivary flow assessment are little known by rheumatologists. The serial evaluation of salivary flow is important for the diagnosis and prognosis of certain oral and systemic conditions. This review addresses some aspects related to the role of saliva, the consequences of hyposalivation and methods of salivary flow rate measurement, useful concepts in the daily practice of rheumatology.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

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), pelos lábios e ao longo da mucosa do trato aerodigestivo superior, presente da cavidade nasal até a laringe e faringe.^{1,2} Juntas, essas glândulas são responsáveis pelos 5% restantes da saliva secretada pelo homem.³ A saliva secretada pelas principais glândulas difere quanto à 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.⁴

A redução do fluxo salivar (hipossalivação) é um distúrbio comum e estima-se que cerca de 20% da população geral tenham esta alteração.⁵ É natural o ser humano passar por períodos curtos de hipossalivação, sendo frequente sua ocorrência quando sob estresse psicológico.^{6,7} Alterações de fluidos e eletrólitos, como ocorrem no diabetes mellitus, no hipotireoidismo e na baixa hidratação também podem provocar redução do fluxo salivar. Entretanto, a hipossalivação pode ser decorrente de múltiplas causas, que podem incluir comprometimento do parênquima glandular por processos infecciosos e inflamatórios, associados ou não a doenças granulomatosas, condições autoimunes (como a síndrome de Sjögren e a artrite reumatoide),^{2,8} radioterapia da região cefálica e/ou cervical,^{9,10} como também pode estar associada aos distúrbios do humor,⁶ efeitos adversos ocasionados pelo uso de algumas medicações⁶ ou, ainda, ser de causa idiopática.¹¹ A redução do fluxo e as mudanças da composição salivar atingem 25% da

população idosa, sendo comuns queixas de desconforto bucal e sistêmico em decorrência dessas mudanças.¹²

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.^{13,14}

Diagnosticar um paciente como hipossalivador crônico é um desafio na prática clínica¹⁵ devido à falta de registros históricos que apontem o padrão salivar do paciente.¹⁶ Contudo, a avaliação seriada do fluxo salivar é importante para o correto diagnóstico e para o prognóstico de determinadas condições bucais e sistêmicas.^{17,18} Afirma-se que os profissionais da saúde ainda não adotaram esta prática em virtude do desconhecimento da existência de processos simples de avaliação.¹⁸⁻²⁰ Como resultado, a hipossalivação deixa de ser diagnosticada em pacientes assintomáticos. Por outro lado, alguns 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.²¹

Esta revisão objetiva abordar alguns aspectos relacionados à função da saliva, às consequências da hipossalivação e aos métodos de medição da taxa de fluxo salivar, conceitos úteis na prática diária do reumatologista.

Funções da saliva

A saliva possui inúmeras funções (Tabela 1) relacionadas à manutenção da integridade bucal e sistêmica²² e é fundamental para a primeira linha de defesa bucal.

Entretanto, a complexidade da composição molecular da saliva tem evidenciado sua importância no contexto sistê-

mico. A saliva atua na manutenção do pH do trato gastrintestinal superior.²³ Além disso, possui fatores de defesa como anticorpos, citocinas e fatores de crescimento que estão associados aos mecanismos de defesa e cicatrização de processos

Tabela 1 – 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 prolina, 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, alfa-tocoferol, betacaroteno, ascorbato e glutathione

Cate, 1998⁵³; Amerogen e Veerman, 2002.⁵⁴ (Adaptado.)

inflamatórios e infecciosos não restritos à boca, mas também à orofaringe, ao esôfago e ao estômago.²⁴⁻²⁸

Os componentes salivares interagem com os microrganismos, sendo importantes para o controle da composição da microbiota bucal.²⁶ Nesse contexto, cabe destacar que pacientes sedados em unidades de terapia intensiva costumam apresentar mudanças nos padrões salivares em apenas duas semanas de internação. Observa-se que a maioria desses pacientes apresenta elevação da microbiota bucal gram-negativa, e que há também grande ocorrência de pneumonia nosocomial. Assim, tem-se estabelecido correlação entre as alterações da saliva e a manifestação de pneumonia nosocomial.²⁹

Consequências da hipossalivação

Em uma revisão sistemática sobre o assunto, concluiu-se que a taxa de fluxo de saliva total estimulada inferior aos limites normais (< 1,0 mL/min saliva estimulada) pode ser considerado fator preditor de cárie.³⁰ No que diz respeito ao grau de formação de cálculo dental, sabe-se que ele 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.³¹

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.^{32,33} Observa-se que portadores de hipossalivação severa costumam ingerir mais líquido no decorrer do dia e durante a noite. Assim, são passíveis de acordar à noite com maior frequência para beber água e urinar. Essas interrupções frequentes do sono noturno podem favorecer insônia, depressão e queda da memória, o que afeta a qualidade de vida do indivíduo.³⁴

Além disso, verifica-se que a hipossalivação severa está associada à maior ocorrência de infecções fúngicas oportunistas em boca e orofaringe, mucosite, dificuldade para ingerir sólidos secos, disfagia, queimação na língua e em outras regiões da mucosa bucal, lesão de cárie rampante, biofilme dentário, instabilidade de próteses removíveis totais, disgeusia e halitose.^{24,35-38} Outro aspecto importante refere-se também à mudança de hábitos alimentares, pois a falta de saliva pode reduzir prazer de comer, devido à redução do paladar.^{38,39} Portanto, a hipossalivação pode causar danos de ordem física, funcional e social, diminuindo a qualidade de vida dos seus portadores.^{10,40}

No tocante aos danos de ordem social e à qualidade de vida, sabe-se que a halitose promove sérios transtornos emocionais aos seus portadores.^{41,42} Fisher (1.915) afirmou que o mau hálito pode ser sexualmente abominável por indicar uma variedade de doenças.⁴³ A saliva representa um fluido corporal sistêmico que contém, entre outros, compostos orgânicos voláteis (COVs). Esses compostos são considerados excelentes indicadores de exposição química ambiental e ocupacional, decorrentes de absorção transdérmica, inalação, ou pela ingestão de alimentos.⁴⁴ Os COVs da saliva têm sido usados em estudos fisiológicos, metabólicos, farmacocinéticos, forenses e toxicológicos.⁴⁴ Além disso, estudos clássicos^{45,46} e atuais^{47,48} 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 apenas para diluição desses compostos, mas também para proporcionar a lavagem da orofaringe, dificultando, assim, a estagnação de matéria orgânica e a consequente formação de compostos gasosos desagradáveis. Cabe destacar que, dependendo da capacidade de volatilização desses compostos, eles poderão ou não excitar o olfato humano de outras pessoas. Nesse contexto, é importante destacar que a halitose é a percepção de uma alteração na qualidade do odor do fluxo expiratório. Portanto, ela pode se manifestar como um sinal, halitose real, perceptível pelo examinador e pelas pessoas do convívio do portador; ou como um sintoma, pseudo-halitose, perceptível apenas pelo paciente.³⁷ 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.⁴⁷ Esta situação pode ocorrer pela baixa concentração de compostos voláteis que excitam as terminações retronasais do portador, pela sensação de gosto ruim ou devido a distúrbios psiquiátricos, como a síndrome de referência olfativa. Não obstante, verifica-se que indivíduos portadores de hipossalivação severa e assialia são vulneráveis a distúrbios sensorceptivos gustatórios que acarretam gosto desagradável.⁴⁹

Métodos de avaliação do fluxo salivar

Testes utilizados no rastreamento de um fator de risco, no diagnóstico de uma doença e na estimativa do prognóstico de um paciente são fases importantes e dispendiosas da atenção à saúde, por isso merecem destaque na pesquisa clínica.⁵⁰

Vários métodos têm sido propostos para avaliação do fluxo salivar. A escolha da técnica pode ser feita coletando-se a saliva total ou de uma glândula específica. Além disso, a amostra pode ser obtida para avaliar o fluxo de saliva com e sem estímulo.

A saliva total é um complexo de secreções multiglandulares, composta de fluido gengival, células epiteliais descamadas, microrganismos, produtos do metabolismo bacteriano, resíduos alimentares, leucócitos, muco da cavidade nasal e da faringe.²⁶ Sua principal vantagem como elemento de avaliação clínica se deve à facilidade de coleta e por isso é mais utilizada que a amostra individualizada.

Quanto à ausência ou presença de estímulo na avaliação do fluxo salivar, a primeira irá principalmente refletir as condições funcionais das glândulas submandibulares e sublinguais, pois estas são as maiores responsáveis pela secreção basal. Entretanto, a natureza do estímulo irá influenciar o tipo de resposta. O estímulo mecânico favorece resposta acentuada da glândula parótida, enquanto o estímulo gustatório ativa os três pares de glândulas salivares maiores. A tabela 2 evidencia diferentes métodos utilizados para se avaliar a taxa de fluxo de saliva total. Na prática clínica utiliza-se com maior frequência o método de escoamento passivo para se avaliar a saliva não estimulada. Em relação à natureza do estímulo, têm-se valido mais do estímulo mecânico. Verifica-se que o período de cinco minutos de coleta tem sido muito utilizado

para avaliar a taxa de fluxo de saliva não estimulada e estimulada.

A tabela 3 evidencia os valores encontrados para a taxa de fluxo de saliva total sem estímulo e sob diferentes tipos de estímulos e também a variabilidade inter e intrapacientes. Além da técnica empregada, outros fatores podem influir nos resultados obtidos, tais como temperatura ambiente, umidade relativa do ar, ruídos no ambiente, horário da coleta, período de duração da coleta, tipo de estímulo gustatório, consistência e dimensão do estímulo mecânico, período de jejum, claridade do ambiente, e até mesmo estação do ano.^{17,51,52} Esses fatores devem ser controlados na medida do possível, e uma padronização de execução do exame deve ser adotada para não prejudicar a confiabilidade dos resultados dos exames.

A tabela 4 expõe valores de referência para se classificar os portadores de hipossalivação severa, leve e de normossialia. Contudo, o paciente deverá ser instruído a não fumar, comer, beber ou realizar quaisquer procedimentos de higiene bucal nas duas horas que antecedem as medições. Além disso, deverá tomar 300 mL de água duas horas antes das coletas de saliva para se evitar que a variabilidade na hidratação do organismo possa afetar os resultados. Outro aspecto importante refere-se à padronização do horário, ou seja, o monitoramento do fluxo deverá ser realizado sempre no mesmo horário em que se realizou a primeira coleta para se evitar as variações circadianas. Cabe ressaltar que o ambiente de atendimento deverá ser tranquilo e que o paciente deverá deixar seu celular desligado, pois, caso contrário, o toque ou qualquer tipo de sinalização do aparelho poderá gerar ansiedade e alterar os resultados. Quanto à sequência da avaliação, deve-se primeiro avaliar a saliva sem estímulo para depois verificar a taxa de fluxo salivar sob estímulo.

O profissional deve se empenhar para tornar este exame parte da rotina de atendimento nos casos em que o paciente será submetido a tratamentos que poderão promover alterações de fluxo salivar. Como por exemplo, antes de se prescrever medicamentos xerogênicos, além de quimio e iodoterapia, nos casos em que pacientes serão submetidos à radioterapia em região cervicoencefálica, na suspeita e no monitoramento da progressão de doenças autoimunes, bem como em outras situações de interesse odontológico.

Conclusões

A saliva possui diversas funções, incluindo reparação tecidual, tamponamento, proteção mecânica, digestão, gustação, ação antimicrobiana, manutenção da integridade do dente e sistema de defesa antioxidante. A hipossalivação pode ocasionar danos de ordem física, funcional e social, ocasionando impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

Como um fluido orgânico, que varia de acordo com uma série de fatores e circunstâncias, o fluxo salivar deve ser avaliado clinicamente, e a adoção dessa prática requer padronização na sua execução.

Portanto, é importante que o reumatologista conheça as funções da saliva, as consequências da hipossalivação e os métodos de avaliação do fluxo salivar, uma vez que diagnosticar um paciente como hipossalivador crônico é um desafio na prática clínica, e a avaliação seriada do fluxo salivar é impor-

Tabela 2 – Métodos propostos para avaliação do fluxo de saliva total

Tipo saliva total	Métodos	Técnica de medição*	Vantagem	Desvantagem
Sem estímulo	Drenagem passiva	A saliva escorre passivamente da boca para um recipiente graduado	- Reproduzível - Confiável para medir fluxo salivar	- Evaporação de saliva
	Drenagem ativa	A saliva acumulada na boca deve ser periodicamente expectorada em um recipiente graduado	- Reproduzível - Confiável para medir fluxo salivar	- Evaporação de saliva - Há pequena estimulação do fluxo salivar no ato de cuspir
	Sucção	A saliva formada no assoalho bucal é aspirada e acumulada em um recipiente graduado	Independente da colaboração do paciente	- Há pequena estimulação do fluxo salivar
	Absorção	Swab, rolo de algodão ou gaze, previamente pesado, é introduzido na boca por um determinado tempo e pesado posteriormente	Detecta a presença de saliva na cavidade bucal, de forma simples e fácil, especialmente em ambulatorios e consultórios	- Há pequena estimulação do fluxo salivar - Método menos confiável - Altera a concentração de alguns componentes salivares
Com estímulo	Mecânico	Mastigar parafina, silicone ou goma de mascar sem sabor e expectorar a saliva em um recipiente graduado	- Ausência de efeitos colaterais - Não há contaminação da saliva com substâncias exógenas	A frequência de mastigações deve ser padronizada com auxílio de metrônomo
	Gustatório	Aplicação de ácido cítrico nas bordas laterais da língua		Pode interferir na análise de alguns componentes salivares
	Absorção	Swab previamente pesado é introduzido na boca para ser mastigado por um determinado tempo e pesado posteriormente	Detecta a presença de saliva na cavidade bucal, de forma simples e fácil, especialmente em ambulatorios e consultórios)	Há pequena estimulação do fluxo salivar - Método menos confiável - Altera a concentração de alguns componentes salivares

Tabela 3 - Taxa de fluxo de saliva total

Autor (ano)	Taxa de fluxo		Participantes			Tipo de estímulo	
	S/E	C/E	n	Idade	Gênero		
Becks e Wainwright (1943) ⁵⁶	0,32 (0,23)	2,0 (0,9) ^a	484	50 ^a	5 - 49	M + F	Parafina
Bergdahl (2000) ⁵⁷	0,33 (0,26)	2,5 (1,06)	669		20 - 69	M	Parafina
	0,26 (0,21)	2,02 (0,93)	758		20 - 69	F	Parafina
Engelen et al. (2003) ⁵⁸	0,45 (0,18)	1.22 (0.52)	8		19 - 33	M	Parafina
		0.50 (0.24)					Odor
		2.69 (1.92)					Ácido cítrico
	0,35 (0,17)	1.06 (0.40)	14		19 - 33	F	Parafina
		0.52 (0.20)					Odor
		2.06 (0.68)					Ácido cítrico
Eliasson et al. (2006) ⁵⁹	0,3 (0,2)	2,4 (1,3)	46		22 - 82	M	Parafina
	0,2 (0,2)	1,8 (0,8)	96		18 - 81	F	Parafina

S/E, sem estímulo; C/E, com estímulo; M, masculino; F, feminino.

^a Taxa de fluxo mL/min (desvio padrão).**Tabela 4 – Classificação da taxa de fluxo de saliva total**

Taxa de fluxo De saliva total (ml/min)	Muito baixa	Baixa	Normal
sem estímulo	< 0,1	0,1- 0,25	> 0,25
Com estímulo	< 0,7	0,7 - 1,0	> 1,0
Ericsson e Hardwick, 1978. ⁶⁰			

tante para o correto diagnóstico, prognóstico e monitoramento de determinadas condições sistêmicas e bucais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Ferris RL, Myers EN. Salivary gland disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265: 735-36.
- Barcellos KSA, Andrade LEC. Histopatologia e imunopatologia de glândulas salivares menores de pacientes com síndrome de Sjögren (SSj). *Bras J Rheumatol* 2005;45(4): 215-23.
- Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T. Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol* 2005;67: 445-69.
- Watanabe S, Dawes C. The effects of different foods and concentrations of citric acid on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 1988;33(1): 1-5.
- Martinez JR. Treatment of Salivary Gland Disorders: Alternative Approaches. Available from URL: <http://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/Saliva/AlternativeApproaches.htm> [accessed in september 17, 2012].
- Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79(9): 1652-8.
- Bosch JA, Turkenburg M, Nazmi K, Veerman EC, de Geus EJ, Nieuw Amerongen AV. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med* 2003;65 (4): 604-12.
- Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Bras J Rheumatol* 2011;51(3): 207-19.
- Murdoch-Kinch CA, Russo N, Griffith S, Braun T, Eisbruch A, D'Silva NJ. Recovery of salivary epidermal growth factor in parotid saliva following parotid sparing radiation therapy: a proof-of-principle study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(1): 28-46. 2011;111(1): 64-70.
- Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med* 2012;15(4): 214-18.
- Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(1): 28-46.
- Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am* 2005;49(2): 309-26.
- Jensen S, Pedersen A, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010;18(8): 1061-79.
- Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2004;97(1): 28-46. 2012;113(6): 773-81.
- Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71(7): 1363-9.
- Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D, editors. *Saliva and Oral Health*. 3rd ed. London: British Dental Association; 2004:32-49.
- Sanchez-Guerrero J, Aguirre-Garcia E, Perez-Dosal MR, Kraus A, Cardiel MH, Soto-Rojas AE. The wafer test: a semi-quantitative test to screen for xerostomia. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(4): 381-9.
- Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* 2008;139 Suppl: 18S-24S.
- Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med* 2006;35(4): 244-8.
- Leal SC, Falcão DP, Vieira CN, Zancheti AC, Filgueira T, Allegretti RV. Saliva e sua análise na prática clínica de um grupo de periodontistas *Rev Periodontia* 2008;18(2): 55-59.
- Borges BC, Fulco GM, Souza AJ, de Lima KC. Xerostomia and hyposalivation: a preliminary report of their prevalence and associated factors in Brazilian elderly diabetic patients. *Oral Health Prev Dent* 2010;8(2): 153-58.
- Navazesh M, Denny P, Sobel S. Saliva: a fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc* 2002;30(10): 783-8.
- Herrera JL, Lyons MF, 2nd, Johnson LF. Saliva: its role in health and disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10(5): 569-78.
- von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6): 519-27.
- von Bultzingslowen I, Sollecito TP, Fox PC, 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 Suppl: S57 e1-15.
- Costa HO, Eckley CA. Correlação do pH e volume salivares com sintomas laringofaríngeos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70(1): 24-28.
- Eckley CA, Costa HO. Estudo comparativo do pH e do volume salivar em indivíduos com laringofaringite crônica por doença do refluxo gastroesofágica antes e após o tratamento. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(1): 55-60.
- Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y, Humphreys-Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2000;14(3): 140-45.
- Gibson G, Barrett E. The role of salivary function on oropharyngeal colonization. *Spec Care Dentist* 1992;12(4): 153-56.
- Micenaustch S, Yengopal V, Bönecker M, Leal SC, Bezerra ACB, Oliveira LB. Minimum intervention (MI): A new approach in dentistry. A evidence-based compendium. South Africa: Midentistry corp, 2005.
- Hiroto 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;34(9): 692-8.
- Jenkins GN. The physiology of the mouth. 3rd ed. Great Britain: The Alden Press, 1970.
- Mandel ID. The function of saliva. *J Dent Res*. 1987;66: 623-62.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and Depression. *J. Clin. Psychiatry* 2005;66(10): 1254-69.
- Ikebe K, Matsuda K, Morii K, et al. Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(2): 216-22.
- Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil* 2007;34(10): 711-23.
- Falcão DP, Vieira CN, Batista de Amorim RF. Breaking paradigms: a new definition for halitosis in the context of pseudo-halitosis and halitophobia. *J Breath Res* 2012;6(1): 017105-05.
- Samnieng P, Ueno M, Shinada K, Zaitu T, Wright FA, Kawaguchi Y. Association of hyposalivation with oral function, nutrition and oral health in community-dwelling elderly Thai. *Community Dent Hlth* 2012;29(1): 117-23.

39. Zalewska A, Waszkiewicz N, Szajda SD, Waszkiel D. Impact of salivary flow and lysozyme content and output on the oral health of rheumatoid arthritis patients. *CORD Conference Proceedings* 2011;65: 40-45.
40. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18(8): 1039-60.
41. Suzuki N, Yoneda M, Naito T, Iwamoto T, Hirofuji T. Relationship between halitosis and psychologic status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(4): 542-7.
42. Zaitsu T, Ueno M, Shinada K, Wright FA, Kawaguchi Y. Social anxiety disorder in genuine halitosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9: 94.
43. Fisher RA. The evolution of sexual preferences. *Eugen. Rev* 1915;7: 184 -92.
44. Soini HA, Klouckova I, Wiesler D, et al. Analysis of volatile organic compounds in human saliva by a static sorptive extraction method and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chem Ecol.* 2010;36(9): 1035-42.
45. Richter VJ, Tonzetich J. The Application of Instrumental Technique for the Evaluation of Odoriferous Volatiles from Saliva and Breath. *Arch Oral Biol* 1964;9: 47-54.
46. Tonzetich J, Kestenbaum RC. Odour production by human salivary fractions and plaque. *Arch Oral Biol* 1969;14(7): 815-27.
47. Fukui M, Hinode D, Yokoyama M, Yoshioka M, Kataoka K, Ito H-O. Levels of salivary stress markers in patients with anxiety about halitosis. *Arch Oral Biol* 2010;55(11): 842-47.
48. Kim JG, Kim YJ, Yoo SH, et al. Halimeter ppb Levels as the Predictor of Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2010;4(3): 320-25.
49. Bergdahl M, Bergdahl J. Perceived taste disturbance in adults: prevalence and association with oral and psychological factors and medication. *Clin Oral Investig* 2002;6(3): 145-9.
50. Newman TB, Browner WS, Cummings SR. Delineando estudos de testes médicos. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, editors. *Delineando a Pesquisa Clínica - Uma Abordagem Epidemiológica: Artmed* 2008:384.
51. Shannon IL, Suddick RP. Effects of light and darkness on human parotid salivary flow rate and chemical composition. *Arch Oral Biol* 1973;18(5): 601-08.
52. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* 2008;139 Suppl: 35S-40S.
53. Cate ART. *Oral histology: Development, structure, and function.* 5a. ed. St. Louis: Mosby-year book, 1998.
54. Amerogen AVN, Veerman ECI. Salivary glands and saliva - The defender of oral cavity. *Oral Dis* 2002;8: 12-22.
55. Vissink A, Wolff A, Veerman ECI. Saliva collectors. In: Wong DT, editor. *Salivary Diagnostics.* New Delhi, India: Wiley-Blackwell, 2008:320.
56. Becks H, Wainwright WW. Human Saliva XIII. Rate of flow of resting saliva in healthy individuals. *J Dent Res* 1943;22(5): 391-96.
57. Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28(1): 59-66.
58. Engelen L, de Wijk RA, Prinz JF, van der Bilt A, Bosman F. The relation between saliva flow rate after different stimulations and the perception of flavor and texture attributes in custard desserts. *Physiol Behav* 2003;78(1): 165-69.
59. Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlen A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci* 2006;114(6): 494-9.
60. Ericsson V, Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res* 1978;12 (Suppl 1):94-102.