



Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Cinthia Andrade Lopes

Alterações salivares qualitativas em doentes diabéticos

Orientadora: Doutora Ana Sofia Coelho

Coorientadora: Professora Doutora Eunice Carrilho

2019

Autor: Cinthia Andrade Lopes

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

cinthialopes_6@hotmail.com

Coimbra, 2019

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE <i>glycolysation</i>	Produtos finais de glicosilação avançada (do inglês <i>Advanced end products</i>)
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2
EGF	Fator de crescimento epidérmico (do inglês, <i>Epidermal growth fator</i>)
HbA_{1c}	Hemoglobina glicosilada A _{1c}
Hex	Hexosaminidases
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LDH	Lactato desidrogenase (do inglês, <i>Lactate dehydrogenase</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, <i>Low density lipoprotein</i>)
Na⁺/K⁺ATPase	Adenosina trifosfatase sódio-potássio (do inglês, <i>Sodium-potassium adenosine triphosphatase</i>)
ON	Óxido nitroso
SEP	Saliva estimulada da parótida
SES	Saliva estimulada da submandibular
SNEP	Saliva não estimulada da parótida
STNE	Saliva total não estimulada
TGF-β	Fator β de transformação do crescimento (do inglês, <i>Transforming growth factor β</i>)

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	8
Diabetes <i>mellitus</i>	8
Saliva	10
Objetivo	10
MATERIAIS E MÉTODOS	11
Metodologia de pesquisa	11
Seleção de informação e análise	11
Extração de informação	13
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	13
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	30
Concentração salivar proteica	30
Concentração salivar de glicose	33
Concentração salivar de eletrólitos	34
Concentração salivar de imunoglobulinas e auto-anticorpos	35
Capacidade tampão e pH salivares	36
Stress oxidativo salivar	37
Concentração salivar microbiológica	38
Concentração salivar de cortisol	39
Concentração salivar de triglicerídeos e colesterol	40
Risco de viés e limitações dos estudos incluídos	40
Perspectivas futuras	41
CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXO I – Checklist PRISMA	50
ANEXO II - Avaliação do risco de viés utilizando a escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos transversais	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Questão PICO formulada para a realização da revisão sistemática.....	11
Tabela 2 - Fórmulas de pesquisa utilizadas nas diferentes bases de dados	12
Tabela 3 - Resultados relativos à concentração de proteínas na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos	16
Tabela 4 - Resultados relativos à concentração de glicose na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos	20
Tabela 5 - Resultados relativos à concentração de eletrólitos e metabolitos na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos.....	22
Tabela 6 - Resultados relativos à concentração de imunoglobulinas e autoanticorpos na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos.....	24
Tabela 7 - Resultados relativos ao pH e à capacidade tampão salivares de doentes com diabetes mellitus e controlos.....	26
Tabela 8 - Resultados relativos ao stress oxidativo. Comparação entre doentes com diabetes mellitus e controlos	27
Tabela 9 - Resultados relativos à concentração microbiológica na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos.....	28
Tabela 10 - Resultados relativos à concentração de cortisol na saliva de doentes com diabetes mellitus e controlos	29
Tabela 11 - Checklist PRISMA.....	51
Tabela 12 - Avaliação do risco de viés utilizando a escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos transversais.....	54

Alterações salivares qualitativas em doentes diabéticos

RESUMO

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica, que resulta da diminuição ou ausência de secreção de insulina ou da diminuição da sua ação. A doença é, atualmente, classificada em quatro tipos diferentes: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos. A saliva é um fluído exócrino, constituído por água, proteínas, eletrólitos, entre outros, que desempenha diversas funções, de importância a nível oral e sistémico. Entre as complicações da diabetes *mellitus* encontram-se algumas da cavidade oral, estando descritas alterações quantitativas e qualitativas da saliva. O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar a evidência científica existente sobre as alterações salivares qualitativas associadas a doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2. Foi realizada uma pesquisa de acordo com a estratégia PICO, utilizando as bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library* e *Web of Science*, com filtro de língua inglesa, espanhola ou portuguesa e de data de publicação até 31 de março de 2019. O risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliado utilizando a escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos transversais. Foram incluídos 62 artigos. A maioria dos estudos reportou um aumento significativo da concentração de proteínas totais, glicose, potássio, sódio, magnésio, zinco, óxido nítrico, imunoglobulina A, triglicéridos e colesterol na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, bem como uma maior concentração de microrganismos na cavidade oral destes doentes. Foi reportada, também pela maioria dos estudos, uma diminuição da concentração de cálcio na saliva dos doentes com diabetes *mellitus*, bem como uma diminuição do pH salivar dos mesmos. Associadas a estes doentes foram encontradas, ainda, alterações da concentração de cortisol, durante o dia. As alterações salivares descritas estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de patologia periodontal, lesões de cárie dentária e outras infeções da cavidade oral, com alterações significativas na qualidade de vida dos doentes. É fundamental a integração dos doentes com diabetes *mellitus* em programas de saúde oral individualizados, de prevenção e de controlo, bem como o desenvolvimento de programas de educação e informação.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*, saliva.

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* apresenta-se como um conjunto de distúrbios com uma característica comum, a hiperglicemia.¹ A diabetes *mellitus* resulta da diminuição ou ausência de secreção de uma hormona pancreática, a insulina, ou da diminuição da sua ação.² Estima-se que, em todo mundo, uma em cada onze pessoas tem diabetes *mellitus*, sendo que a doença afeta cerca de 425 milhões de adultos em todo o mundo.^{3,4}

A classificação da diabetes *mellitus* compreende a existência de quatro grupos: diabetes *mellitus* do tipo 1, que se caracteriza pela destruição das células β -pancreáticas produtoras de insulina, mediada por processos autoimunes; diabetes *mellitus* do tipo 2, que inclui os casos em que os doentes desenvolvem resistência à insulina, podendo ocorrer uma diminuição da secreção de mesma; diabetes gestacional, que é diagnosticada, pela primeira vez, em grávidas, mais frequentemente nos dois últimos trimestres da gestação; e outros tipos específicos de diabetes, que incluem as situações em que a patologia se desenvolve como consequência de outros processos, como defeitos genéticos das células β -pancreáticas, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, infeções, utilização de determinados químicos ou fármacos e outras síndromes genéticas.⁴⁻⁷

Apesar de representar apenas cerca de 10% do número total de casos de diabetes, a diabetes *mellitus* do tipo 1 tem vindo a tornar-se cada vez mais prevalente.⁶ É uma doença crónica, autoimune, caracterizada pela inflamação e destruição das células β -pancreáticas, tornando o doente dependente de administrações de insulina exógena.² A terapêutica com insulina visa a reposição dos níveis da hormona no organismo, que pode ser realizada através de múltiplas injeções diárias ou por infusão subcutânea contínua de insulina. Está estabelecido que a predisposição genética é um dos fatores *major* para o desenvolvimento da diabetes *mellitus* do tipo 1, estando também descritos alguns fatores ambientais.^{8,9}

A diabetes *mellitus* do tipo 2 resulta da interação entre vários fatores, como o sedentarismo, a inatividade física, o tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas e a obesidade. A maior parte dos doentes não necessita de terapêutica com insulina exógena mas, para alcançar um bom controlo metabólico, é essencial uma adequada

dieta alimentar e um estilo de vida saudável, sendo comum a toma de antidiabéticos orais.^{4,5,10}

O diagnóstico da diabetes *mellitus* é estabelecido quando o indivíduo apresenta um dos seguintes parâmetros: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (11,0 mmol/L), glicemia ≥ 200 mg/dL às duas horas, na prova de tolerância à glicose oral; e/ou hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$.¹⁰

A apresentação clínica da diabetes *mellitus* do tipo 1 associa-se a manifestações típicas, que incluem hiperglicemia, poliúria, polifagia, polidipsia, perda de peso, letargia, visão turva e cetoacidose. A diabetes *mellitus* do tipo 2 tem início gradual e associa-se a uma hiperglicemia moderada a severa. Para além dos sinais e sintomas típicos da diabetes, os doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 apresentam, muitas vezes, dislipidemia e hipertensão arterial.¹¹⁻¹³

As complicações da diabetes *mellitus* podem ser divididas em dois grupos: as macro e as microvasculares.⁵⁻⁷ Os doentes diabéticos apresentam um risco duas a três vezes superior à população geral de desenvolverem patologia cardiovascular, constituindo a complicação macrovascular mais frequente.¹⁴ A retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabéticas são, também, complicações frequentes da diabetes *mellitus*, afetando mais de um terço dos doentes.^{7,10}

De entre as manifestações orais descritas na literatura como estando associadas à *diabetes mellitus* destacam-se as alterações da saliva, a cárie dentária, a periodontite e a candidíase. Alguns autores reportaram ainda, uma maior prevalência de síndrome da boca ardente, alterações do paladar, líquen plano, língua geográfica, língua fissurada, aspergilose, halitose e maior suscetibilidade a infeções.^{10,14,15}

Relativamente à saliva, estão descritas várias alterações, quantitativas e qualitativas. Pensa-se que estas alterações estejam associadas à neuropatia autonómica, às alterações micro e macrovasculares e à disfunção hormonal que caracteriza a doença.^{16,17}

Saliva

A saliva é um fluido exócrino constituído, maioritariamente, por água (99%) e por vários eletrólitos, proteínas (enzimas, imunoglobulinas, glicoproteínas, albumina, polipeptídeos e oligopeptídeos), glicose, alguns compostos azotados (ureia e amónia), entre outros.¹²

A saliva é produzida por três pares de glândulas salivares *major*, presentes na cavidade oral (as parótidas, as submandibulares e as sublinguais), bem como por glândulas *minor*.^{17,18} A denominada saliva total é, maioritariamente, constituída por secreções das glândulas salivares *major* e, numa pequena proporção, por secreções das glândulas salivares *minor*, secreções nasais e brônquicas expetoradas, fluido crevicular, microrganismos, células sanguíneas e epiteliais e detritos alimentares.¹⁹

A saliva que é produzida quando em repouso denomina-se de saliva não estimulada, sendo que o fluxo pode variar entre 0,25 e 0,35 mL/min. Quando estimulado, o fluxo salivar pode variar entre 1 e 3mL/min.^{19,20}

A saliva desempenha um grande número de funções, de extrema importância para a saúde oral e sistémica. A saliva lubrifica a cavidade oral, facilitando a mastigação, a deglutição e a fala, condiciona a perceção do paladar, inicia a digestão, elimina os substratos, dissolve os açúcares, regula o pH e apresenta, ainda, ação antimicrobiana. Para além disso, e uma vez que funciona como reservatório de iões, permite a remineralização dentária.^{2,8,17,18,21}

Objetivo

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar a evidência científica existente relativamente às alterações salivares qualitativas associadas aos doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²² (Anexo I).

Metodologia de pesquisa

A estratégia de pesquisa foi formulada de acordo com a questão PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*)²³ : Em crianças e adultos com diabetes *mellitus* do tipo 1 ou do tipo 2, que alterações qualitativas da saliva existem, em comparação com indivíduos sem diabetes? (Tabela 1).

Tabela 1 - Questão PICO formulada para a realização da revisão sistemática

População (P)	Crianças e / ou adultos
Intervenção (I)	Diabetes <i>mellitus</i> (tipo 1 / tipo 2)
Comparação (C)	Indivíduos sem diabetes
<i>Outcome</i> (O)	Alterações qualitativas da saliva

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed (via MEDLINE), *Cochrane Library* e *Web of Science*, utilizando as fórmulas presentes na Tabela 2. Foram selecionados artigos publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, publicados até 31 de março de 2019. Foram identificados estudos adicionais através de uma pesquisa manual das referências dos artigos selecionados.

Seleção de informação e análise

Os títulos e resumos resultantes da pesquisa foram analisados de forma a identificar potenciais estudos a incluir na revisão sistemática, tendo sido examinados por dois revisores independentes. Posteriormente, os textos completos dos estudos selecionados foram escrutinados pelos mesmos dois revisores. Em caso de discordância, a opinião de um terceiro revisor foi considerada.

Quando necessário, os autores dos estudos selecionados foram contactados, de forma a adquirir mais informação ou clarificar algum aspeto.

Tabela 2 - Fórmulas de pesquisa utilizadas nas diferentes bases de dados

PubMed	(((((saliva[MeSH Terms]) OR saliva) OR sialochemistry) OR salivary)) AND (((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes) OR diabetic*)
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees</p> <p>#2 diabetes</p> <p>#3 diabetic*</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Saliva] explode all trees</p> <p>#6 saliva</p> <p>#7 salivary</p> <p>#8 sialochemistry</p> <p>#9 #5 OR #6 OR #7 OR #8</p> <p>#10 #4 AND #9</p>
Web of Science	(diabetes OR diabetic*) AND (saliva OR salivary OR sialochemistry)

Foram selecionados estudos realizados em humanos, estudos do tipo transversal, estudos clínicos randomizados e estudos comparativos/caso-controlo. Apenas foram incluídos estudos que avaliavam alterações qualitativas salivares em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2 e que apresentavam os resultados sob a forma de média e desvio padrão.

Foram excluídos artigos de revisão, estudos *in vitro*, estudos animais, cartas, comentários, casos clínicos, estudos que incluíam apenas doentes diabéticos fumadores e/ou com outras patologias associadas, estudos realizados apenas em doentes grávidas e estudos que incluíam doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2, sem estratificação da amostra por tipo.

Extração de informação

Toda a informação necessária foi extraída dos respetivos estudos utilizando um formulário previamente preparado. Para cada estudo incluído foi recolhida informação descritiva e quantitativa, incluindo os autores, o ano de publicação, o número dos participantes de cada grupo (teste e controlo), os parâmetros estudados e os respetivos resultados (única e exclusivamente sob a forma de média e desvio padrão).

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliado por dois revisores independentes, utilizando a escala de Newcastle-Ottawa modificada para estudos transversais.²⁴ Qualquer desacordo foi discutido e a opinião de um terceiro revisor foi considerada, quando necessária.

A pontuação da qualidade metodológica foi calculada com base em três domínios: seleção dos grupos (0 - 4 pontos), comparação (0 - 2 pontos) e avaliação da exposição (0 - 3 pontos). Segundo esta escala, a pontuação máxima de cada artigo pode ser de 9 pontos.

Tendo em conta a heterogeneidade da metodologia utilizada pelos diferentes autores, não foi possível realizar uma análise quantitativa dos dados (meta-análise).

RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou num total de 2775 artigos, sendo 1233 da PubMed, 109 da *Cochrane Library* e 1433 da *Web of Science* (Figura 1).

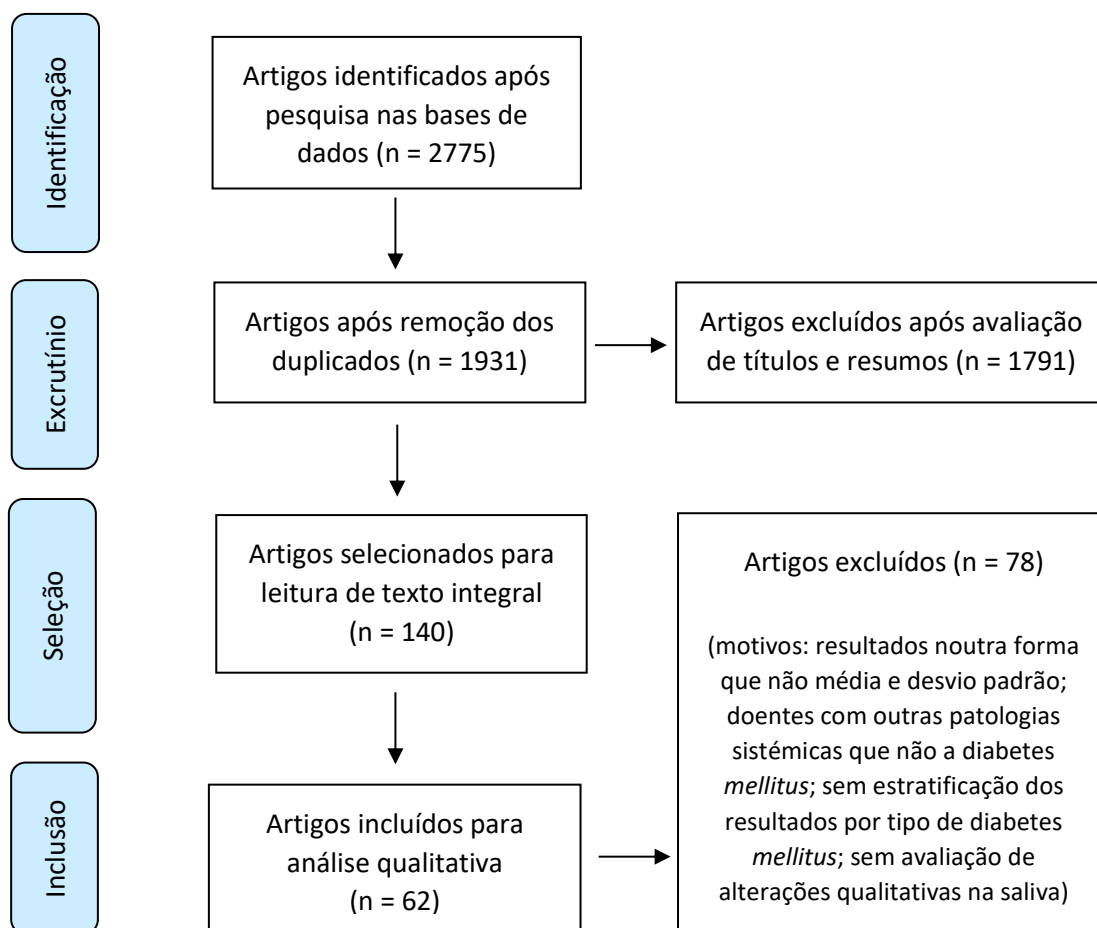


Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática

Foram incluídos 62 artigos na revisão sistemática, que reportavam resultados relativos à análise qualitativa da saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1^{2,5,7,8,17-51} e do tipo 2^{4,5,8,17,18,21,42-44,46-79}

O estudo mais antigo foi publicado em 1987²⁶ e os mais recentes em 2019^{5,71}.

A maioria dos estudos relativos à diabetes *mellitus* do tipo 1 avaliaram crianças e adolescentes. Os grupos de controlo foram, muitas vezes, recrutados em escolas e

clínicas de Medicina Dentária e os grupos de doentes com diabetes *mellitus* foram, frequentemente, recrutados em clínicas e hospitais.

Trinta artigos^{4,8,26-62} reportaram resultados relativos à concentração de proteínas (Tabela 1), 24^{5,17,26,28,29,32,35,37,49,50,56-58,62-71,80} avaliaram a concentração de glicose (Tabela 2), 17^{18,28,32,36-38,42,51-53,57,58,60,72-75} avaliaram a concentração de eletrólitos e metabolitos (Tabela 3), 12^{4,25,26,28,29,34,39,42,47,51,53,54} avaliaram a concentração de imunoglobulinas e autoanticorpos (Tabela 4), nove^{17,18,33,35,36,57,63,72,74} avaliaram a capacidade tampão e pH salivares (Tabela 5), quatro^{21,38,63,76} avaliaram o *stress* oxidativo (Tabela 6), três^{7,49,64} avaliaram a composição microbiológica (Tabela 7), dois^{78,79} avaliaram a concentração de cortisol (Tabela 8), um⁶¹ avaliou a concentração de triglicerídeos e colesterol e um⁶² avaliou a concentração de ácido siálico.

Subramaniam *et al*⁶¹ avaliaram a concentração de triglicerídeos e colesterol na saliva de 30 doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e de 30 indivíduos considerados saudáveis (grupo controlo). A concentração de triglicerídeos foi de $6,83 \pm 1,77$ mg/dL para os doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e de $5,69 \pm 2,17$ mg/dL para o grupo controlo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A concentração de colesterol foi de $4,35 \pm 0,93$ mg/dL para os doentes com diabetes *mellitus* e de $2,38 \pm 1,52$ mg/dL para o grupo controlo, sendo esta diferença, igualmente, estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Belce *et al*⁶² avaliaram a concentração de ácido siálico na saliva de 21 doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e na saliva de indivíduos considerados saudáveis (grupo controlo). A concentração de ácido siálico foi de $5,35 \pm 1,99$ mgNANA/100mg de proteína para o grupo de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e de $8,42 \pm 2,03$ mgNANA/100mg de proteína para o grupo controlo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 3 - Resultados relativos à concentração de proteínas na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Harrison et al (1987) ²⁶	DM1 controlados (HbA _{1c} ≤10%): 14 DM1 mal controlados (HbA _{1c} >10%): 16 Controlo: 30	STE (parafina)	Proteínas totais (mg/100 mL) <u>DM1 controlados:</u> 140,5±11,5; <u>DM1 mal controlados:</u> 117,5±11,3; <u>Controlo:</u> 118,0±6,0 Lisozima (U/mL) <u>DM1 controlados:</u> 3066±520; <u>DM1 mal controlados:</u> 2404±581; <u>Controlo:</u> 2788 ±401 Peroxidase (µmol/min/ml) <u>DM1 controlados:</u> 6,2±0,8; <u>DM1 mal controlados:</u> 5,7±0,6; <u>Controlo:</u> 5,5±0,4 Lactoferrina (µg/mL) <u>DM1 controlados:</u> 3,4±0,8; <u>DM1 mal controlados:</u> 1,2±0,3; <u>Controlo:</u> 1,5±0,3
Ben-Aryeh et al (1993) ⁴²	DM1: 39 DM2: 19 Controlo: 20	STE (ácido cítrico 2%)	Proteínas totais (mg/dL) <u>DM1:</u> 195±144,8; <u>DM2:</u> 187,4±90,5; <u>Controlo:</u> 131,5±50,5 Albumina (mg/dL) <u>DM1:</u> 8,7±6,8; <u>DM2:</u> 14,6±12,1; <u>Controlo:</u> 10,6±9 Amilase (IU/mL) <u>DM1:</u> 200,5±109,3; <u>DM2:</u> 224,1±125,7; <u>Controlo:</u> 156,2±112,1 Lisozima (µg/mL) <u>DM1:</u> 16,7±9,8; <u>DM2:</u> 20,5±12,2; <u>Controlo:</u> 20,5±12,2 Lactoferrina (µg/mL) <u>DM1:</u> 1,5±2; <u>DM2:</u> 2,3±2,2; <u>Controlo:</u> 0,9±1,4
Musumeci et al (1993) ⁴³	DM1: 11 DM2: 18 Controlo: 2	STNE	AST (UI/L) <u>DM1:</u> 112,55±23,95*; <u>DM2:</u> 90,94±19,64*; <u>Controlo:</u> 33,09±3,71 ALT (UI/L) <u>DM1:</u> 16,45±3,74*; <u>DM2:</u> 42,78±14,72*; <u>Controlo:</u> 6,85±1,52 LDL (UI/L) <u>DM1:</u> 1120,27±168,31*; <u>DM2:</u> 1266,43±221,4*; <u>Controlo:</u> 423,58±39,94
Dodds et al (1997) ²⁷	DM 1 (HbA _{1c} >10%): 45 Controlo: 33	SPE (ácido cítrico 2%)	Proteínas totais (mg/mL) <u>DM1:</u> 2,63±0,17; <u>Controlo:</u> 2,24±0,15 Amilase (U/ml) <u>DM1:</u> 537±36,3***; <u>Controlo:</u> 431,2±30,8
Ben-Aryeh et al (1998) ²⁸	DM1: 35 Controlo: 31	STNE + SNEP + SEP (ácido cítrico 2%)	Proteínas totais (mg/dL) <u>DM1:</u> STNE 223±146*, SNEP 282±92, SEP 218±90*; <u>Controlo:</u> STNE 143±6,2, SNEP 233±110, SEP 166±55 Amilase (10 ² IU/lb) <u>DM1:</u> STNE 6026±3753, SNEP 11287±3159, SEP 9930±4089; <u>Controlo:</u> STNE 6325±4003, SNEP 11861±4595, SEP 11200±3140
Belazi et al (1998) ²⁹	DM1 (diagnóstico há 4-8 semanas): 10 Controlo: 10	STNE	Proteínas totais (g/min) <u>DM1:</u> 1,4±0,67; <u>Controlo:</u> 1,26±0,63 Albumina (g/min) <u>DM1:</u> 0,67±0,37*; <u>Controlo:</u> 0,84±0,3

Meurman et al (1998)⁵³	DM2: 45 Controlo: 86	STE (parafina)	Proteínas totais (µg/mL) DM2: 1,8±0,9; <u>Controlo</u> : 1,6±0,7 Albumina (µg/mL) DM2: 250±160; <u>Controlo</u> : 210±120 Amilase (U/L) DM2: 209±133; <u>Controlo</u> : 183±115 Lisozima (µg/ml) DM2: 49±51; <u>Controlo</u> : 32±34,7
Dodds et al (2000)⁵⁴	DM2: 233 Controlo: 240	SEP + SES	Proteína totais (mg/mL) DM2: SEP 3±0,13, SES 2,03±0,05***; <u>Controlo</u> : SEP 2,57±0,11, SES 1,82±0,04 Albumina (µg/mL) DM2: SEP 2,91±0,22, SES 5,75±0,49***; <u>Controlo</u> : SEP 2,33±0,15, SES 4,05±0,29 Lactoferrina (µg/mL) DM2: SEP 4,19±0,42***, SES 4,55±0,29***; <u>Controlo</u> : SEP 2,46±0,24, SES 2,86±0,18 Lisozima (µg/mL) DM2: SEP 1,8±0,15, SES 7,29±0,41; <u>Controlo</u> : SEP 1,43±0,14, SES 6,36±0,25 Mieloperoxidase (µg/mL) DM2: SEP 0,81±0,10*; <u>Controlo</u> : SEP 0,21±0,06 Peroxidase (µg/mL) DM2: SEP 1,55±0,22; <u>Controlo</u> : SEP 0,68±0,10 Cistatina (µg/mL) DM2: SES 343,8±11,3; <u>Controlo</u> : 341,2±10,6
Belce et al (2000)³⁰	DM1: 27 Controlo: 25	STNE	Superóxido dismutase (U/mg proteína) DM1: 4,79±1,31; <u>Controlo</u> : 6,19±2,40
Collin et al (2000)⁵⁵	DM2: 45 Controlo: 77	STE (parafina)	Proteínas totais (mg/mL) DM2: 1,8±0,9; <u>Controlo</u> : 1,6±0,7 Albumina (µg/mL) DM2: 250±160; <u>Controlo</u> : 210±120 Amilase (U/l) DM2: 209±133; <u>Controlo</u> : 183±115
Cinquini et al (2001)³¹	DM1: 33 Controlo: 24	STE (rolos de algodão)	AST (IU/l) DM1: 15,6±2,2; <u>Controlo</u> : 17,9±3 ALT DM1: 2,1±0,4; <u>Controlo</u> : 1,9±0,4 LDL DM1: 22,3±3,7; <u>Controlo</u> : 20±4,8
López et al (2003)³²	DM1: 20 Controlo: 21	STNE	Proteínas totais (mg/dL) DM1: 111,55±38,47**; <u>Controlo</u> : 81,13±31,88 Amilase (AU/dL) DM1: 58,822±37,412**; <u>Controlo</u> : 35,494±16,823 Fosfatase alcalina (IU/l) DM1: 5,38±3,16; <u>Controlo</u> : 6,09±3,45
Aren et al (2003)³³	DM1 < 4 anos: 16 DM1 ≥ 4 anos: 16 Controlo: 16	STE (parafina)	Peroxidase (mU/mL) DM1 < 4 anos: 1,36±0,25; DM1 ≥ 4 anos: 1,18±0,30; <u>Controlo</u> : 1,06±0,25
Javed et al (2009)³⁴	DM1 controlados (HbA _{1c} <6,5%): 36 DM1 mal controlados (HbA _{1c} ≥6,5%): 12	STNE	Proteínas totais (mg/mL) DM1 controlados: 4040,1±139,6; DM1 mal controlados: 2851,9±195,3; <u>Controlo</u> : 938,2±79,8

	Controlo: 40		
Vaziri et al (2009)⁴⁴	DM1: 40 DM2: 40 Controlo 1: 20 Controlo 2: 20	STNE	Albumina DM1: 64,42±32,6; <u>Controlo 1: 64,5±38,4;</u> DM2: 73,47±31,35*; <u>Controlo 2: 53,4±25,97</u>
Panchbhai et al (2010)⁵⁶	DM2 controlados (glicemia jejum <140 mg/dL): 19 DM2 mal controlados (glicemia jejum >140 mg/dL): 61 Controlo: 40	STNE	Amilase (u/mL) DM2 controlados: 108,48±6,37*; <u>DM2 mal controlados: 100,83±60,77*;</u> <u>Controlo: 146,72±10,7</u> Proteínas totais (mg/dL) DM2 controlados: 90,01±44,22*; <u>DM2 mal controlados: 88,91±49,71*;</u> <u>Controlo: 98,25±49,59</u>
Lasisi et al (2012)⁵⁷	DM2: 20 Controlo: 20	STNE	Proteínas totais (mg/dL) DM2: 1,44±0,82; <u>Controlo: 1,24±0,98</u>
Zalewska et al (2013)⁴⁵	DM: 60 Controlo: 60	STNE	Atividade Hex (pKat/kg de proteína): DM1: 600,99±64,91; DM2: 1130,81±504; <u>Controlo 1: 450,63±234,58;</u> <u>Controlo 2: 439,48±109,51</u> Atividade Hex A (pKat/kg de proteína) DM1: 285±93,8; DM2: 616,49±528,66; <u>Controlo 1: 171,53±132,52;</u> <u>Controlo 2: 207,79±104,71</u> Hex A (pKat/kg de proteína) DM1: 147,29±97,3; DM2: 269,48±162,99; <u>Controlo 1: 94,6±72,98;</u> <u>Controlo 2: 123,85±77,63</u> Hex B (pKat/kg de proteína) DM1: 315,38±86,19; DM2: 534,6±135,21; <u>Controlo 1: 271,1±112,15;</u> <u>Controlo 2: 231,69±60,92;</u>
Zalewska-Szajda et al (2013)⁸	DM1: 65 Controlo: 39	STNE	Atividade Hex (pKat/mL) DM1: 494,33±237,26*; <u>Controlo: 287,06±111,34</u> Atividade específica Hex (pKat/μg) DM1: 0,627±0,356*; <u>Controlo: 0,403±0,198</u>
Prathibha et al (2013)⁵⁸	DM2 (≥ 2 anos): 30 Controlo: 30	STNE	Amilase (mt/mg proteína) DM2: 19,20±1,8***; <u>Controlo: 92,51±13,74</u> Proteínas totais (g/L) DM2: 877,29±603,84***; <u>Controlo: 424,46±237,34</u>
Malathi et al (2013)⁵⁹	DM2: 30 Controlo: 30	STNE	Amilase (u/L) DM2: 2,739±1,525***; <u>Controlo: 1,740±638,51</u>
Verma et al (2014)⁴⁶	DM1: 100 DM2: 30 Controlo 1: 30 Controlo 2: 30	STNE	AST DM1: 48,4±25,58***; <u>Controlo 1: 8,57±4,79;</u> <u>DM2: 70,66±4,99*;</u> <u>Controlo 2: 8,57±4,79</u> ALT DM1: 14,16±3,32*; <u>Controlo 1: 2,7±0,19;</u> DM2: 3,62±3,72*; <u>Controlo 2: 2,7±0,19</u>
Malicka et al (2015)⁴⁷	DM1: 34 DM2: 59 Controlo 1: 30 Controlo 2: 33	STNE	Proteínas totais (mg/dL) DM1: 1,55±0,7*; <u>Controlo 1: 1,14±0,48;</u> DM2: 1,77±0,9*; <u>Controlo 2: 1,17±0,43</u> Peroxidase (mIU/mL) DM1: 1,9±1,27; <u>Controlo 1: 1,35±0,78;</u> <u>DM2: 1,06±0,6;</u> <u>Controlo 2: 0,92±0,59</u> Mieloperoxidase (mIU/mL) DM1: 1,64±0,83*; <u>Controlo 1: 0,92±0,77;</u> <u>DM2: 1,24±0,82*;</u> <u>Controlo 2: 0,85±0,55</u>

Kara et al (2015)⁶⁰	DM2: 30 Controlo: 30	STNE	Proteínas totais (mg/dL) DM2: 0,252±0,137; <u>Controlo</u> : 0,238±0,081 Albumina (mg/dL) DM2: 0,148±0,058; <u>Controlo</u> : 0,144±0,064
Feng et al (2015)⁶¹	DM2: 116 Controlo: 60	STNE	α₂-Macroglobulina (g/L) DM2: 192,6±65,3 *; <u>Controlo</u> : 134,8±63,2
Gopal et al (2016)⁶²	DM2: 33 Controlo: 31	STNE	Osteopontina (µg/L) DM2: 3,7±0,6**; <u>Controlo</u> : 2,4±0,4
Malicka et al (2016)⁴⁸	DM1 (≥ 1 ano): 30 DM2 (≥ 1 ano): 30 Controlo: 30	STNE	Proteínas totais (mIU/mL) DM1: 1,57±0,69*; DM2: 1,69±0,91*; <u>Controlo</u> : 1,14±0,47 LDH (mIU/mL) DM1: 223,2±163,43*; DM2: 201,96±118,12*; <u>Controlo</u> : 96,97±74,17 AST (mIU/mL) DM1: 136,69±127,98*; DM2: 44,68±29,98**; <u>Controlo</u> : 43,1±27,05 ALT (mIU/mL) DM1: 84,2±99,17*; DM2: 18,45±12,05**; <u>Controlo</u> : 32,38±31,12
Chorzewski et al (2017)⁴	DM2: 50 Controlo: 50	STNE	Lactoferrina (ng/mL) DM2: 1838±213,0*; <u>Controlo</u> : 4666±2415,6 Lisozima (mg/mL) DM2: 19,6±17,3*; <u>Controlo</u> : 29,1±22,6 Proteínas totais (mg/dL) DM2: 194,6±76,7*; <u>Controlo</u> : 123,0±57,7
Astaneie et al (2005)³⁸	DM1: 90 Controlo: 90	STNE	EGF (pg/mL) DM1: 2423±322**; <u>Controlo</u> : 1513±341
Abdolsamadi et al (2014)⁵²	DM1: 20 DM2: 20 Controlo 1: 20 Controlo 2: 20	STNE	EGF (Pg/L) DM1: 28889,515*; <u>Controlo 1</u> : 1295,440; DM2: 1906,365*; <u>Controlo 2</u> : 1117,820

Legenda: ALT – alanina aminotransferase; AST – aspartato aminotransferase; DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – Diabetes *mellitus* do tipo 2; EGF – fator de crescimento epidérmico (do inglês, *epidermal growth factor*); HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; HEX – hexosaminidases; Hex A – hexosaminidase A; Hex B – hexosaminidase B; LDH – lactato desidrogenase (do inglês, *lactate dehydrogenase*); LDL – proteína de baixa densidade (do inglês, *low density lipoprotein*); SEP – saliva estimulada da parótida; SES – saliva estimulada da submandibular; SNEP – saliva não estimulada da parótida; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,01; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,001.

Tabela 4 - Resultados relativos à concentração de glicose na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Harrison <i>et al</i> (1987) ²⁶	DM1 controlados (HbA _{1c} ≤10%): 14 DM1 mal controlados (HbA _{1c} >10%): 16 Controlo: 30	STE (parafina)	DM1 controlados: 22,0±7,0; DM1 mal controlados: 11,0±2,0; Controlo: 5,0±1,0 (µg/mL)
Thorstensson <i>et al</i> (1989) ³⁵	DM1 (duração média de 28,9 anos): 94 DM1 (duração média de 5,2 anos): 86 Controlo: 86	STE (parafina)	DM1 longa duração: 0,33±0,03; DM1 curta duração: 0,33±0,04; Controlo: 0,21±0,03 (mg/100mL)
Belazi <i>et al</i> (1998) ²⁹	DM1 (há 4-8 semanas): 10 Controlo: 10	STNE	DM1: 3,5±2,7*; Controlo: 0,9±0,3 (mg/mL/min)
Ben-Aryeh <i>et al</i> (1998) ²⁸	DM1: 35 Controlo: 31	STNE + SNEP + SEP (ácido cítrico 2%)	DM1: STNE 2,9±5,8, SNEP 3,2±2,7*, SEP 1,9±1,6* Controlo: STNE 1,5±1,0; SNEP 0,7±0,6, SEP 0,3±0,3 (mg/dL)
López <i>et al</i> (2003) ³²	DM1: 20 Controlo: 21	STNE	DM1: 2,05±1,63; Controlo: 1,03±1,03 (mg/dL)
Bernardi <i>et al</i> (2007) ¹⁷	DM2 controlados (HbA _{1c} <8%): 19 DM2 mal controlados (HbA _{1c} >8%): 63 Controlo: 18	STE (pastilha elástica)	DM2 controlados: 12,7±6,1*; DM2 mal controlados: 12,5±7,7*; Controlo: 3,7±3,7 (mg/dL)
Hedge <i>et al</i> (2010) ⁶³	DM2: 26 Controlo: 21	STNE	DM2: 10,46±6,50; Controlo: 7,41±3,44 (mg/min)
Panchbhai <i>et al</i> (2010) ⁵⁶	DM2 controlados (glicemia em jejum <140 mg/dL): 19 DM2 mal controlados (glicemia em jejum >140 mg/dL): 61 Controlo: 40	STNE	DM2 controlados: 8,09±6,45*; DM2 mal controlados: 7,64±6,44*; Controlo: 1,89±1,44 (mg/mL)
Sashikumar <i>et al</i> (2010) ⁶⁴	DM2 controlados (glicemia ocasional 120-200mg/dL): 50 DM2 mal controlados (glicemia ocasional >200mg/dL): 50 Controlo: 50	STNE STE (ácido cítrico 2%)	DM2 controlados: 3,5±9,95*; DM2 mal controlados: 6,85±13,55*; Controlo: 2,6±3,95
Vasconcelos <i>et al</i> (2010) ⁶⁵	DM2: 40 Controlo: 40	STNE	DM2: 14,03±16,76*; Controlo: 6,35±6,02 (mg/dL)
Abikshyeet <i>et al</i> (2012) ⁶⁶	DM2 (recém diagnosticados): 106 Controlo: 15	STNE	DM2: 4,22±3,59*; Controlo: 1,23±0,52 (mg/dL)
Ivanoski <i>et al</i> (2012) ³⁷	DM1: 30 Controlo: 30	STNE	DM1: 0,022±0,063; Controlo: 0,017±0,036 (mmol/L)
Lasisi <i>et al</i> (2012) ⁵⁷	DM2: 20 Controlo: 20	STNE	DM2: 106,1±24,2*; Controlo: 71,5±1,9 (mg/dL)
Prathibha <i>et al</i> (2013) ⁵⁸	DM2 (<2 anos): 30 Controlo: 30	STNE	DM2: 17,31±2,05***; Controlo: 4,33±0,29 (mg/dL)

Kumar et al (2014)⁴⁹	DM2 controlados (glicemia ocasional 120-200 mg/dL): 30 DM2 mal controlados (glicemia ocasional >200 mg/dL): 30 Controlo: 30	STNE	<u>DM2 controlados:</u> 11,87±3,01*; <u>DM2 mal controlados</u> 13,34±1,61*; <u>Controlo:</u> 4,58±1,32 (mg/dL)
Kumar et al (2014)⁸⁰	DM1: 30 DM2: 90 Controlo: 80	STNE	<u>DM1:</u> 2,90±1,36***; <u>DM2:</u> 2,90±3,37***; <u>Controlo:</u> 0,64±1,23 (mg/dL)
Dhanya et al (2015)⁶⁷	DM2: 100 Controlo: 100	STNE	<u>DM2:</u> 8,47±4,20***; <u>Controlo:</u> 1,20±0,86 (mg/dL)
Gupta et al (2015)⁶⁸	DM2: 100 Controlo: 100	STNE	<u>DM2:</u> 19,48±5,511***; <u>Controlo:</u> 7,82±2,423 (mg/dL)
Gupta et al (2016)⁵⁰	DM1 (recém diagnosticados): 47 DM2 (recém diagnosticados): 165 Controlo: 38	STNE	<u>DM1:</u> 10,21±11,889*; <u>DM2:</u> 9,92±11,551*; <u>Controlo:</u> 6,58±6,057 (mg/dL)
Gopal et al (2016)⁶²	DM2: 33 Controlo: 31	STNE	<u>DM2:</u> 6,41±2,13**; <u>Controlo:</u> 5,6±1,27 (mg/dL)
E. Carramolino-Cuéllar et al (2017)⁶⁹	DM2: 47 Controlo: 46	STNE + STE (parafina)	<u>DM2:</u> STNE 5,57±5,08*, STE 4,31±3,08; <u>Controlo:</u> STNE 3,73±2,53, STE 3,46±2,73 (mg/dL)
Wang et al (2017)⁷⁰	DM2: 30 Controlo: 30	SNEP + STNE	<u>DM2:</u> SNEP 0,18±0,19***, STNE 3,17±2,84x10 ² ; <u>Controlo:</u> SNEP 7,70±6,02x10 ² , STNE 3,47±2,79x10 ⁻² (mmol/L)
Harish et al (2019)⁵	DM2 controlados (HbA _{1c} <8%): 25 DM2 mal controlados (HbA _{1c} ≥8%): 25 Controlo: 50	STNE	<u>DM2 controlados:</u> 4,75±0,74*; <u>DM2 mal controlados:</u> 6,07±0,82 <u>Controlo:</u> 4,27±0,48; (mg/dL)
Arora et al (2019)⁷¹	DM1: 100 Controlo: 100	STNE	<u>DM1:</u> 20,14±9,86***; <u>Controlo:</u> 7,65±0,82 (mg%)

Legenda: DM1 - diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; SEP – saliva estimulada da parótida; SNEP – saliva não estimulada da parótida; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,01; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,001.

Tabela 5 - Resultados relativos à concentração de eletrólitos e metabolitos na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos.

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Ben-Aryeh <i>et al</i> (1993) ⁴²	DM1: 39 DM2: 19 Controlo: 2	STE (ácido cítrico 2%)	Sódio (mmol/L) <u>DM1</u> : 9,5±9,5; <u>DM2</u> : 5,2±3; <u>Controlo</u> : 7,7±6 Potássio (mmol/L) <u>DM1</u> : 34,8±8,5*, <u>DM2</u> : 31,4±8, <u>Controlo</u> : 27,6±9,9
Yavuzilmaz <i>et al</i> (1996) ⁵¹	DM1: 7 DM2: 10 Controlo: 17	STNE	Sódio (mmol/L) <u>DM1</u> : 17,2±5,37; <u>DM2</u> : 17,2±6,86; <u>Controlo</u> : 19±4,94 Potássio (mmol/L) <u>DM1</u> : 22,2±6,76*; <u>DM2</u> : 26,5±10,3*; <u>Controlo</u> : 14,3±3,88
Ben-Aryeh <i>et al</i> (1998) ²⁸	DM1: 35 Controlo: 31	STNE + SNEP + SEP (ácido cítrico 2%)	Sódio (mEq/L) <u>DM1</u> : STNE 5,7±2,6, SNEP 32±2,6*, SEP 5,2±3,9; <u>Controlo</u> : STNE 6,1±5,1, SNEP 34,3±9,6, SEP 8,3±9,2 Potássio (mEq/L) <u>DM1</u> : STNE 22,7±7,7*, SNEP 26±2,3, SEP 27,3±5,3*; <u>Controlo</u> : STNE 19±6,4, SNEP 28,7±9,3, SEP 23,8±5,2
Meurman <i>et al</i> (1998) ⁵³	DM2: 45 Controlo: 86	STE (parafina)	Ureia (mmol/L) <u>DM2</u> : 5,3±1,7; <u>Controlo</u> : 4,8±3,1
López <i>et al</i> (2003) ³²	DM1: 20 Controlo: 21	STNE	Ureia (mg/dL) <u>DM1</u> : 47,12±36,03***; <u>Controlo</u> : 25,7±11,01 Cálcio (mg/dL) <u>DM1</u> : 2,93±0,88; <u>Controlo</u> : 3,44±0,89
Astaneie <i>et al</i> (2005) ³⁸	DM1: 90 Controlo: 90	STNE	Óxido nítrico (µmol/L) <u>DM1</u> : 46,61±7**; <u>Controlo</u> : 72,89±13
Moreira <i>et al</i> (2009) ³⁶	DM1: 30 Controlo: 30	STE (ácido cítrico a 2%)	Cálcio (mg/mL) <u>DM1</u> : 14,71±8,1; <u>Controlo</u> : 9,91±6,4
Singh <i>et al</i> (2010) ⁷²	DM2: 30 Controlo: 30	STNE	Cálcio (mmol/L) <u>DM2</u> : 0,74±0,25*; <u>Controlo</u> : 5,58±0,23
Ivanoski <i>et al</i> (2012) ³⁷	DM1: 30 Controlo: 30	STNE	Ureia (mmol/L) <u>DM1</u> : 8,19±4,260; <u>Controlo</u> : 3,83±2,104
Jawed <i>et al</i> (2012) ¹⁸	DM2: 400 Controlo: 300	STNE	Cálcio (mmol/L) <u>DM2</u> : 0,87±0,06***; <u>Controlo</u> : 1,49±0,52
Lasisi <i>et al</i> (2012) ⁵⁷	DM2: 20 Controlo: 20	STNE	Cálcio (mg/dL) <u>DM2</u> : 5,22±1,19; <u>Controlo</u> : 5,51±1,74 Sódio (mmol/L) <u>DM2</u> : 12,4±7,97; <u>Controlo</u> : 10,2±6,45 Potássio (mmol/L) <u>DM2</u> : 23,35±5,61*; <u>Controlo</u> : 18,49±4,79
Prathibha <i>et al</i> (2013) ⁵⁸	DM2 (≥2 anos): 30 Controlo: 30	STNE	Sódio <u>DM2</u> : 14,42±1,83***; <u>Controlo</u> : 4,31±0,65 Potássio

			<u>DM2: 25,95±1,56***; Controlo: 20,84±0,71</u> Cálcio (mEq/L) <u>DM2: 4,22±0,12***; Controlo: 6,39±0,5</u>
Abdolsamadi et al (2014) ⁵²	DM1: 20 DM2: 20 Controlo 1: 20 Controlo 2: 20	STNE	Óxido nítrico (µmol/L) <u>DM1: 1024,090*; Controlo 1: 425,320;</u> <u>DM2: 1049,855**; Controlo 2: 677,760</u>
Kara et al (2015) ⁶⁰	DM2: 30 Controlo: 30	STE	Sódio (mmol/L) <u>DM2: 20,396±2,441; Controlo: 20,446±3,539</u> Potássio (mmol/L) <u>DM2: 20,710±4,004; Controlo: 20,360±4,249</u> Cloro (mmol/L) <u>DM2: 32,088±5,311; Controlo: 30,804±5,114</u> Cálcio (espectrofotometria) <u>DM2: 7,322±2,959; Controlo: 6,462±2,079</u> Fósforo (mg/dL) <u>DM2: 19,856±11,177; Controlo: 20,780±18,968</u> Ureia (mg/dL) <u>DM2: 60,88±24,329***; Controlo: 44,06±20,264</u>
Shirzaiy et al (2015) ⁷³	DM2: 25 Controlo: 25	STNE	Cálcio (mg/dL) <u>DM2: 9,22±2,32; Controlo: 9,47±0,76</u> Fósforo (mg/dL) <u>DM2: 12,71±4,62; Controlo: 11±4,85</u> Potássio (mEq/L) <u>DM2: 19,53±6,37*; Controlo: 15,85±4,47</u> Sódio (mEq/L) <u>DM2: 11,8±1,3; Controlo: 9,96±2,5</u> Ureia (mg/dL) <u>DM2: 29,05±3,81; Controlo: 19,7±1,4</u>
Boitor et al (2016) ⁷⁴	DM2 controlados (HbA _{1c} <8%): 57 DM2 mal controlados (HbA _{1c} ≥8%): 57 Controlo: 57	STNE	Cálcio (mg/100ml) <u>DM2 controlados: 5,028±0,287*;</u> <u>DM2 mal controlados: 5,261±0,307;</u> <u>Controlo: 9,893±0,233</u>
Martínez et al (2018) ⁷⁵	DM2 (≥3 meses): 74 Controlo: 37	STNE	Magnésio (mg/L) <u>DM2: 0,003±0,002***; Controlo: 0,001±0,001</u> Zinco (mg/L) <u>DM2: 0,191±0,135***; Controlo: 0,071±0,055</u> Cálcio (mg/L) <u>DM2: 0,017±0,009***; Controlo: 0,007±0,004</u>

Legenda: DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; STE – saliva total estimulada; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; SEP – saliva estimulada da parótida; SNEP – saliva não estimulada da parótida; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,01; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,001.

Tabela 6 - Resultados relativos à concentração de imunoglobulinas e autoanticorpos na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos.

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Harrison <i>et al</i> (1987) ²⁶	DM1 controlados (HbA _{1c} <10%): 14 DM1 mal controlados (HbA _{1c} ≥10%): 16 Controlo: 30	STE (parafina)	IgA (µg/ml) DM1 controlados: 189,3±24,3; DM1 mal controlados: 152,9±16,1; Controlo: 131,3±10 IgG (µg/ml) DM1 controlados: 48,3±6,5; DM1 mal controlados: 32,4±6; Controlo: 41,5±4,3
Ben-Aryeh <i>et al</i> (1993) ⁴²	DM1: 39 DM2: 19 Controlo: 20	STE (ácido cítrico 2%)	IgA (mg/dL) DM1: 16,6±8,3*; DM2: 10,9±8,6; Controlo: 6,9±4,2
Yavuzylmaz <i>et al</i> (1996) ⁵¹	DM1: 7 DM2: 10 Controlo: 17	STNE	IgA (mg/L) DM1: 7,9±2,84*; DM2: 6,13±3,87; Controlo: 3,01±1,36
Markopoulos <i>et al</i> (1997) ⁸¹	DM1: 30 Controlo: 80	STNE	Autoanticorpos anti-Glutamato descarboxilase (mGAD-U/ml) DM1: 234±137,7***; Controlo: 0 (não detetável)
Belazi <i>et al</i> (1998) ²⁹	DM1 (recém diagnosticados): 10 Controlo: 10	STNE	IgA (g/l/min) DM1: 37,4±19,8*; Controlo: 6,3±0,2 IgG (g/l/min) DM1: 11,8±7,9; Controlo: 13,9±6,7
Ben-Aryeh <i>et al</i> (1998) ²⁸	DM1: 35 Controlo: 31	STNE SNEP	IgA (mg/dL) DM1: STNE 9,3±4,9, SNEP 11,1±7,7 Controlo: STNE 7,1±3,9, SNEP 14,5±7,5
Meurman <i>et al</i> (1998) ⁵³	DM2: 45 Controlo: 86	STE (parafina)	IgA (µg/ml) DM2: 71±65; Controlo: 74±71 IgG (µg/ml) DM2: 18±26; Controlo: 15±33 IgM (µg/ml) DM2: 7±1,1; Controlo: 5,8±5,2
Dodds <i>et al</i> (2000) ⁵⁴	DM2: 233 Controlo: 240	SEP + SES	IgA (µg/mL) DM2: SEP 194,3±11,6***, SES 163,5±7,9***; Controlo: SEP 149,5±7,6, SES 130,6±5,6
Javed <i>et al</i> (2009) ³⁴	DM1: 48 Controlo: 40	STNE	IgG (µg/mg) DM1: 14,1±2,6***; Controlo: 5,9±3,5 IgA (µg/mg) DM1: 149±15,3; Controlo: 186,5±19,1
Malicka <i>et al</i> (2015) ⁴⁷	DM1: 34 DM2: 59 Controlo 1: 30 Controlo 2: 33	STNE	IgA (mg/L) DM1: 80,73±34,45*; Controlo 1: 54,98±37,94; DM2: 92,42±72,07*; Controlo 2: 56,46±42,04
Ahmadiafshar <i>et al</i> (2015) ²⁵	DM1: 126 Controlo: 124	STNE	IgA (µg/mL) DM1: 276±162,5; Controlo: 129±112,2
Chorzewski <i>et al</i> (2017) ⁴	DM2: 50 Controlo: 50	STNE	IgA (mg/L) DM2: 166,3±86,2***; Controlo: 543±196,2

Legenda: DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; IgA – imunoglobulina A; IgG – imunoglobulina G; IgM – imunoglobulina M; SEP – saliva estimulada da parótida; SES – saliva estimulada da submandibular; SNEP – saliva não estimulada da parótida; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para $p < 0,05$; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para $p < 0,01$; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para $p < 0,001$.

Tabela 7 - Resultados relativos ao pH e à capacidade tampão salivares de doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Thorstensson et al (1989)³⁵	DM1 (duração média de 28,9 anos): 94 DM1 (duração média de 5,2 anos): 86 Controlo: 86	STE (parafina)	pH <u>DM1 longa duração</u> : 7,22±0,17; <u>DM1 curta duração</u> : 7,31±0,16; <u>Controlo</u> : 7,23±0,14 Capacidade tampão <u>DM1 longa duração</u> : 4,67±0,13; <u>DM1 curta duração</u> : 4,71±0,13; <u>Controlo</u> : 4,79±0,13
Aren et al (2003)³³	DM1 (>4 anos): 16 DM1 (<4 anos): 16 Controlo: 16	STE (parafina)	pH <u>DM1 (>4 anos)</u> : 6,5±0,85*; <u>DM1 (<4 anos)</u> : 6,43±0,62*; <u>Controlo</u> : 6,90±0,20 Capacidade Tampão <u>DM1 (>4 anos)</u> : 4,5±0,81*; <u>DM1 (<4 anos)</u> : 4,21±0,5*; <u>Controlo</u> : 5,0±0,25
Bernardi et al (2007)¹⁷	DM2 controlados (HbA _{1c} <8%): 19 DM2 mal controlados (HbA _{1c} >8%): 63 Controlo: 18	STE (pastilha elástica)	pH <u>DM2 controlados</u> : 6,7±1,3*; <u>DM2 mal controlados</u> : 6,8±0,9*; <u>Controlo</u> : 6,7±1,8 Capacidade tampão <u>DM2 controlados</u> : 4,81±1,21*; <u>DM2 mal controlados</u> : 4,34±1,58*; <u>Controlo</u> : 4,45±1,45
Moreira et al (2009)³⁶	DM1: 30 Controlo: 30	STE (ácido cítrico a 2%)	pH <u>DM1</u> : 6,0±0,8*; <u>Controlo</u> : 7,0±0,6
Hedge et al (2010)⁶³	DM2: 26 Controlo: 21	STNE	pH <u>DM2</u> : 6,11±0,21*; <u>Controlo</u> : 6,69±0,45
Singh et al (2010)⁷²	DM2 (<3 anos): 30 Controlo: 30	STNE	pH <u>DM2</u> : 4,83±0,83*; <u>Controlo</u> : 5,90±0,08
Jawed et al (2012)¹⁸	DM2: 400 Controlo: 300	STNE	pH <u>DM2</u> : 5,99±0,24***; <u>Controlo</u> : 7,18±0,98
Lasisi et al (2012)⁵⁷	DM2: 20 Controlo: 20	STNE	pH <u>DM2</u> : 8±2,77; <u>Controlo</u> : 6,85±2,56
Boitor et al (2016)⁷⁴	DM2 controlados (HbA _{1c} <8%): 57 DM2 mal controlados (HbA _{1c} >8%): 57 Controlo: 57	STNE	pH <u>DM2 controlados</u> : 6,162±0,145*; <u>DM2 mal controlados</u> : 6,039±0,152*; <u>Controlo</u> : 7,051±0,067

Legenda: DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,01; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,001.

Tabela 8 - Resultados relativos ao stress oxidativo. Comparação entre doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Astaneie et al (2005)³⁸	DM1: 90 Controlo: 90	STNE	Ação antioxidante total (mmol/L) <u>DM1: 107±10,35**</u> ; <u>Controlo: 11,14±4,66</u>
Hedge et al (2010)⁶³	DM2: 26 Controlo: 21	STNE	Malondialdeído (espectrofotometria) <u>DM2: 0,22±0,13*</u> ; <u>Controlo: 1,13±0,39</u> Ação antioxidante total <u>DM2: 4,41±2,13*</u> ; <u>Controlo: 1,14±0,52</u>
Al-Rawi (2011)²¹	DM2: 25 Controlo: 25	STNE	Malondialdeído (µmol/l) <u>DM2: 0,65±0,29*</u> ; <u>Controlo: 0,23±0,11</u> Ácido úrico (µmol/l) <u>DM2: 35,8±187,8*</u> ; <u>Controlo: 209,9±16</u> Superóxido dismutase (U/ml) <u>DM2: 2,48±0,28</u> ; <u>Controlo: 120±59</u> Glutaciona (µmol/L) <u>DM2: 2,24±0,44*</u> ; <u>Controlo: 2,43±0,91</u>
Arana et al (2017)⁸²	DM2 controlados (HbA _{1c} <7%): 24 DM2 mal controlados (HbA _{1c} >7%): 27 Controlo: 19	STE (parafina)	Glutaciona peroxidase (nmol/min/mg proteína) <u>DM2 controlados: 42,12±4,38**</u> ; <u>DM2 mal controlados: 16,02±2,25**</u> (p<0,001 relativamente a DM2 controlados); <u>Controlo: 26,89±34,8</u> Glutaciona redutase (nmol/min/mg proteína) <u>DM2 controlados: 5,76±2,06**</u> ; <u>DM2 mal controlados: 1,83±0,6**</u> (p<0,001 relativamente a DM2 controlados); <u>Controlo: 3,98±1,17</u> ; Glutaciona reduzida (nmol/min/mg proteína) <u>DM2 controlados: 38,14±7,88**</u> ; <u>DM2 mal controlados: 41,89±6,39**</u> ; <u>Controlo: 51,14±3,76</u> Glutaciona dissulfeto (nmol/min/mg proteína) <u>DM2 controlados: 38,31±6,14**</u> ; <u>DM2 mal controlados: 47,66±5,76**</u> (p<0,05 relativamente a DM2 controlados); <u>Controlo: 23,26±4,02</u> Rácio GSSG/GSH <u>DM2 controlados: 1,03±0,26**</u> ; <u>DM2 mal controlados: 1,23±0,32**</u> (p<0,05 relativamente a DM2 controlados); <u>Controlo: 0,47±0,25</u>

Legenda: DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada A_{1c}; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05; **Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,01; ***Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,001.

Tabela 9 - Resultados relativos à concentração microbiológica na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Sashikumar et al (2010) ⁶⁴	DM2 controlados (glicemia ocasional 120-200 mg/dL): 50 DM2 mal controlados (glicemia ocasional >200 mg/dL): 50 Controlo: 50	STNE STE (ácido cítrico 2%)	Concentração total de fungos (U/ml) DM2 controlados: STNE 0,108±0,505, STE 0,196±0,226; DM2 mal controlados: STNE 0,257±0,074, STE 0,400±0,004; Controlo: STNE 0,416±0,054, STE 0,226±0,311
Kumar et al (2014) ⁴⁹	DM2 controlados (glicose plasmática ocasional 120-200mg/dL): 30 DM2 mal controlados (glicose plasmática >200 mg/dL):30 Controlo: 30	STNE	Candida spp. DM2 controlados: 7,90±0,77*; DM2 mal controlados: 9,99±0,83*; Controlo: 7,59±0,55
Coelho et al (2018) ⁷	DM1: 60 Controlo: 60	STNE	Lactobacillus spp. DM1: 9,22x10 ³ ±1,15x10 ⁴ *; Controlo: 2,83x10 ⁴ ±6,68x10 ⁴ ; Streptococcus spp. DM1: 2,06x10 ⁵ ±1,15x10 ⁶ *; Controlo: 3,32x10 ⁵ ±7,98x10 ⁵ ; Bactérias totais DM1: 2,47x10 ⁶ ±8,16x10 ⁶ *; Controlo: 5,43x10 ⁶ ±2,68x10 ⁷

Legenda: DM1 – diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05.

Tabela 10 - Resultados relativos à concentração de cortisol na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e controlos

Autor (ano)	Amostra	Tipo de saliva	Resultados
Bellastella et al (2015) ⁷⁸	DM2: 47 Controlo: 31	STE (algodão)	Cortisol salivar 8:00h (nmol/L) <u>DM2: 28,6±22,3; Controlo: 27,7±23;</u> Cortisol salivar 23:00h (nmol/L) <u>DM2: 7,9±5,3; Controlo: 6,0±4,1</u>
Johar et al (2016) ⁷⁹	DM2: 123 Controlo: 634	STNE	Cortisol após acordar <u>DM2: 11±12,2*; Controlo: 10,4±9,9</u> Cortisol 30 minutos após acordar <u>DM2: 14,9±13,4*; Controlo: 13,5±12,9</u> Cortisol à noite <u>DM2: 2,2±2**; Controlo: 1,9±1,8</u> Rácio Cortisol após acordar / à noite <u>DM2: 4,9±3,1*; Controlo: 5,4±5,1</u>

Legenda: DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; STE – saliva total estimulada; STNE – saliva total não estimulada; *Diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo para p<0,05;

Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos estão representados na Tabela 11 (Anexo II). As pontuações atribuídas variaram entre 6^{30,36,45-47,55,62} e 9 pontos 5,7,8,17,35,37,51,56,58,65,69,70,75,81.

DISCUSSÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica que afeta vários órgãos e sistemas, incluindo as glândulas salivares.^{12,18} As alterações qualitativas da saliva associadas aos doentes com diabetes *mellitus*, bem como a influência do tipo de diabetes, do controlo metabólico, da idade e da duração da doença, foram já alvo de estudo por vários autores. Estão descritas alterações na concentração de glicose, proteínas, eletrólitos, metabolitos, cortisol, triglicédeos, imunoglobulinas e antioxidantes, bem como alterações do pH e da capacidade tampão.^{4,5,8,17,18,21-59}

Concentração salivar proteica

De entre os estudos que avaliaram a concentração das proteínas totais na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2, a maioria reportou uma maior concentração das mesmas, comparativamente a grupos controlo constituídos por indivíduos considerados saudáveis.^{4,20,27,45,53} Lopez *et al*²⁷ justificaram o aumento da concentração salivar proteica com a maior concentração de microrganismos presentes na cavidade oral dos doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1, uma vez que estes apresentavam uma higiene oral insatisfatória. Por outro lado, Malicka *et al*⁴⁵, que reportaram concentrações elevadas de proteínas totais na saliva total não estimulada de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2, justificaram os resultados com a diminuição do fluxo salivar observada nestes doentes.

Pensa-se, ainda, que o aumento da concentração salivar de proteínas totais esteja relacionado com as alterações hormonais características dos doentes com diabetes *mellitus* e com a maior permeabilidade da membrana basal das glândulas salivares.^{23,53,58,93}

Uma das complicações decorrentes do estado de hiperglicemia crónica são as alterações microvasculares e, conseqüentemente, as alterações na membrana basal das glândulas salivares, com conseqüente disfunção endotelial.^{32,56,57} Na presença de elevadas concentrações séricas de glicose ocorre um aumento na produção de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycolysation End products*). Estes produtos têm a capacidade de estabelecer ligações a diferentes proteínas, como o colagénio e as proteínas da matriz extracelular, provocando alterações na membrana e tornando-a mais permeável. Para além do aumento dos produtos de glicosilação avançada, a hiperglicemia potencia a formação de sorbitol, diaciglicerol e frutose-6-fosfato, que alteram as proteínas da matriz extracelular e contribuem, assim, para a maior permeabilidade da membrana basal.

Esta maior permeabilidade pode permitir, ainda, a passagem de várias moléculas para a saliva, através do fluido crevicular.^{5,22,51}

Reportando resultados opostos, Panchbhai *et al*⁶⁶ identificaram uma menor concentração de proteínas totais e de amilase na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2. Os autores encontraram, ainda, uma correlação positiva entre a concentração de proteínas totais e a de amilase. O facto de a amilase ser um dos principais constituintes proteicos salivares pode justificar os resultados.⁵⁶ Os autores sugeriram que estes resultados possam estar associados às alterações metabólicas decorrentes da diabetes *mellitus*. De facto, a insulina desempenha um papel importante na síntese proteica e, apesar de os doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 poderem não apresentar, sequer, um défice na produção de insulina (ao contrário dos doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1), estes doentes desenvolvem uma resistência à ação da mesma.^{27,56}

Dodds *et al*²³ e Lopez *et al*²⁷ reportaram uma concentração salivar de amilase em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 significativamente superior à do grupo controlo, tal como Malathi *et al*⁶⁹, em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2. A amilase constitui cerca de 50% das proteínas produzidas pelas glândulas salivares, sendo que desempenha um papel fundamental na adesão dos microrganismos à estrutura dentária, bem como na formação da placa bacteriana, o que pode provocar, conseqüentemente, um aumento da glicose salivar.^{23,27} Ao mesmo tempo, a amilase favorece a proliferação de bactérias aeróbias e anaeróbias na placa bacteriana. Scannapieco *et al*⁸⁴ relacionaram o aumento da concentração de amilase salivar com a adesão de *Streptococcus* spp. à hidroxiapatite, o que está de acordo com os estudos citados anteriormente, uma vez que atribui à amilase salivar um papel importante na adesão de bactérias e na formação de placa bacteriana.

O aumento da concentração de amilase salivar em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 pode estar relacionado com a terapêutica hormonal, que pode afetar a produção e secreção de amilase, bem como pelo controlo metabólico dos doentes.²³ Está também descrita uma associação entre o aumento da concentração de amilase na saliva e alterações do paladar em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 mal controlados.^{23,27}

Pensa-se que as elevadas concentrações de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH) encontradas na saliva de doentes com diabetes *mellitus* por Musumeci *et al*⁴³ e Verma *et al*⁴⁶ estejam diretamente relacionadas com lesões nas células das glândulas salivares. Os valores reportados por Musumeci *et al*⁴³

revelaram-se muito superiores às concentrações séricas das mesmas proteínas, o que está de acordo com o descrito. Por outro lado, Verma *et al*⁴⁶ reportaram concentrações de ALT e AST significativamente superiores na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1, quando comparadas com as concentrações encontradas na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, o que sugere que as glândulas salivares dos primeiros sofram lesões por mecanismos imunológicos semelhantes aos que ocorrem nas células pancreáticas.⁴⁶

A mieloperoxidase salivar é proveniente, principalmente, de leucócitos polimorfonucleares. A maior concentração desta enzima na cavidade oral de doentes com diabetes *mellitus*, reportada por Dodds *et al*⁴⁴ e Malicka *et al*⁴⁸, poderá relacionar-se com infeções leves a moderadas nas glândulas salivares, bem como com alterações imunitárias decorrentes da doença, o que resulta numa infiltração de polimorfonucleares e, conseqüentemente, na produção de mieloperoxidase. Os resultados poderão, ainda, refletir o *stress* oxidativo sistémico característico da diabetes *mellitus*.^{48,54}

Apesar de Feng *et al*⁶¹ reportarem alterações a nível da concentração salivar de α -macroglobulina na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, o mecanismo que culmina nesta alteração não está bem esclarecido. Os autores encontraram, no entanto, uma correlação positiva entre a concentração sérica de α -macroglobulina e a concentração salivar da mesma, sugerindo que o aumento da concentração de α -macroglobulina na saliva possa refletir o aumento da concentração sérica da mesma.⁶¹

Os resultados reportados por Gopal *et al*⁶² relativamente à concentração de osteopontina salivar, que se revelou elevada em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, estão de acordo com a literatura, uma vez que se associam elevadas concentrações da proteína a doenças inflamatórias crónicas. A osteopontina é expressa por macrófagos, linfócitos T e células vasculares do músculo liso e o aumento da sua concentração afeta o osso alveolar. A patologia periodontal é já reconhecida como a sexta complicação da diabetes *mellitus* do tipo 2, sendo que o aumento da concentração de osteopontina poderá refletir a existência desta patologia.^{62,90,94,95}

Astaneie *et al*⁸⁸ e Abdolsamadi *et al*⁸² encontraram concentrações do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *Epidermal Growth Fator*) mais elevadas na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, comparativamente a indivíduos considerados saudáveis (grupo controlo), sugerindo que o aumento da produção de EGF pelas glândulas salivares ocorra como resposta à insuficiente secreção de insulina pelos doentes. De facto, a administração de EGF a ratos com diabetes induzida por estreptozotocina revelou um aumento da tolerância à

glicose por estes animais, através da estimulação da regeneração das células β -pancreáticas.⁹⁶

Concentração salivar de glicose

De entre os artigos que avaliaram a concentração de glicose na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, a maioria encontrou uma maior concentração da mesma, comparativamente a grupos controlo constituídos por indivíduos sem diabetes.^{22-24,26,63,65}

Atualmente, o diagnóstico e a monitorização da diabetes *mellitus* são, maioritariamente, realizados com base na concentração de glicose no sangue. No entanto, os testes de avaliação da glicemia são invasivos e, por vezes, considerados traumáticos por alguns doentes, especialmente pelas crianças. São vários os estudos que encontraram uma correlação positiva entre as concentrações sérica e salivar de glicose, o que sugere que a saliva possa vir a ser utilizada no diagnóstico e monitorização da doença.^{5,46}

Pensa-se que a deteção de elevadas concentrações de glicose na saliva dos doentes diabéticos se relacione com as alterações microvasculares já descritas para estes doentes e com as alterações que ocorrem na membrana basal das glândulas salivares (com conseqüente disfunção endotelial), o que permite a libertação da molécula de glicose para a saliva.^{5,22,51}

Relativamente aos diferentes tipos de saliva avaliados, pensa-se que as medições de glicose realizadas na saliva proveniente da parótida serão preferíveis às da saliva total, uma vez que esta é uma mistura de secreções e que a flora bacteriana pode metabolizar a glicose, diminuindo, assim, a sua concentração.^{55,64}

A elevada concentração de glicose na saliva pode aumentar a suscetibilidade dos doentes com diabetes *mellitus* a infeções orais, como a gengivite, a doença periodontal, a candidíase e a cárie dentária^{56,86}, tal como referido por Kumar *et al*⁴⁹, que encontraram uma correlação positiva entre as concentrações salivares de glicose e de *Candida* spp., em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 considerados controlados. A proliferação de microrganismos pode, também, ser indiretamente favorecida pela molécula de glicose, sendo que está descrita a sua capacidade de supressão da atividade dos neutrófilos.^{51,96}

De forma a que a monitorização dos níveis de glicose possa ser realizada através da saliva, há uma grande necessidade de desenvolvimento de novos estudos, que visem a avaliação das diferentes técnicas de deteção de glicose, da capacidade de deteção dos níveis pós-

prandiais da mesma, das variações que possam advir da existência de outras patologias, do uso de tabaco e da toma de medicação, por exemplo.

Concentração salivar de eletrólitos

A maioria dos estudos incluídos na presente revisão sistemática reportou diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de potássio^{20,21,49,58,77}, sódio^{20,58}, ureia^{27,60}, cálcio^{58,75,76,78,79}, óxido nítrico^{34,50}, magnésio e zinco⁷⁹ na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2, quando comparados com grupos controlo.

Ben-Aryeh *et al*²⁸ encontraram concentrações de potássio significativamente superiores na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, comparativamente a indivíduos considerados saudáveis, tal como Ben-Aryeh *et al*²⁸ e Yavuzylmaz *et al*⁶¹. Os autores sugeriram que as elevadas concentrações de potássio encontradas na saliva dos doentes com diabetes *mellitus* se relacionem com o hiperaldosteronismo. Para além disso, a lesão periférica vascular e a elevada condutibilidade da membrana das células acinares presente nos doentes com diabetes *mellitus* pode explicar a elevada concentração de potássio detetada.⁹⁷

A Na⁺/K⁺ ATPase (adenosina trifosfatase sódio-potássio, do inglês *sodium-potassium adenosine triphosphatase*) é uma enzima transmembranar, responsável pelo transporte de iões de sódio e de iões potássio, contra os seus gradientes de concentração. Esta enzima permite, assim, a troca de iões de sódio, provenientes do meio intracelular, por iões de potássio, existentes no meio extracelular. Assim, as alterações a nível da concentração de potássio e de sódio na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, descritas por vários autores^{25,33,41} pode refletir uma disfunção a nível da Na⁺/K⁺ ATPase.^{28,58}

Foram vários os autores que reportaram concentrações significativamente inferiores de cálcio na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, quando comparados com grupos controlo.^{58,75,76,78,79} Foi, ainda, identificada uma correlação entre a concentração salivar de cálcio e o controlo metabólico dos doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2.⁷⁵ As alterações a nível da concentração de cálcio na saliva podem traduzir-se numa menor dificuldade de remineralização dentária, bem como numa menor capacidade de manutenção do pH, o que pode tornar os doentes mais suscetíveis à cárie dentária.^{75,76}

O óxido nítrico salivar tem a sua origem nas terminações nervosas, nas células endoteliais e nos ácinos das glândulas salivares, sendo que também poderá ser um produto resultante do

metabolismo de macrófagos.^{50,93} O óxido nítrico, quando em concentrações elevadas, como as encontradas por Astaneie *et al*⁶⁸ e Abdolsamadi *et al*⁶² em doentes com diabetes *mellitus*, pode ser citotóxico, contribuindo para o desenvolvimento das complicações da diabetes, tendo em conta que pode dar origem, rapidamente, ao peroxinitrito, uma espécie reativa de oxigénio.^{38, 52}

As variações nas concentrações séricas de magnésio podem estar relacionadas com alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, bem como com um mau controlo metabólico da doença. Alguns componentes do organismo, como o magnésio, o zinco e o cálcio, relacionam-se, ainda, com um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que a elevada concentração de magnésio e de zinco encontrada na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, por Martinez *et al*⁷⁵, poderá refletir esta associação. De facto, as doenças cardiovasculares são uma das complicações mais frequentemente associadas aos doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2.^{75,94}

Lopez *et al*⁶² e Kara *et al*⁶⁰ reportaram um aumento significativo da concentração da ureia na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1 e do tipo 2, relativamente a indivíduos considerados saudáveis. À semelhança do já referido para outros resultados, pensa-se que o aumento da concentração de ureia na saliva destes doentes se relacione com a diminuição do fluxo salivar, bem como com o aumento da permeabilidade das membranas das células das glândulas salivares.^{32, 60}

Concentração salivar de imunoglobulinas e auto-anticorpos

De entre os estudos incluídos na presente revisão sistemática, a maioria reportou uma maior concentração salivar de imunoglobulina A (IgA) em doentes com diabetes *mellitus*, quando comparados com indivíduos de grupos controlo.^{21,35,45,49,53} Pensa-se que a elevada concentração de IgA na saliva de doentes com diabetes *mellitus* seja o resultado de uma produção local, nas glândulas salivares, e não somente uma consequência da passagem de IgA do plasma para a saliva devido a alterações da permeabilidade das membranas das glândulas salivares.²¹ A maior concentração de IgA presente na saliva de doentes com diabetes *mellitus* poderá ser atribuída, também, à maior acumulação de placa bacteriana comumente observada nestes doentes e decorrente de vários fatores, entre os quais a diminuição do fluxo salivar.^{29,54}

Para além da função de neutralizar os antigénios, a IgA desempenha, também, um papel importante na inibição da adesão dos microorganismos às mucosas orais.^{24,34} O aumento da concentração de IgA na saliva pode refletir uma estimulação antigénica local, induzida por vírus, bactérias ou toxinas.³³

O facto de alguns estudos não encontrarem diferenças significativas entre doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 e grupos controlo (ao contrário dos resultados relativos à diabetes *mellitus* do tipo 1) pode estar relacionado com os diferentes graus de envolvimento das glândulas salivares, bem como com a componente imunitária que caracteriza a diabetes *mellitus* do tipo 1.²¹

Chorzewski *et al*⁹ foram os únicos autores a reportar resultados opostos, num estudo realizado com doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 mal controlados. No entanto, está descrita uma variabilidade muito acentuada na concentração de IgA salivar em doentes com diabetes *mellitus*, o que pode justificar os resultados.⁹⁹

Tendo em conta a componente imunitária que caracteriza a diabetes *mellitus* do tipo 1, os resultados relativos à concentração de autoanticorpos anti-glutamato descarboxilase, reportados por Markopoulos *et al*⁹⁹, sugerem que a doença tenha efeitos não só no pâncreas mas, também, nas glândulas salivares. De facto, num estudo realizado com ratos com diabetes *mellitus* induzida por estreptozotocina, as células dos ductos das glândulas submandibulares revelaram-se alvo de autoanticorpos, resultando na destruição das mesmas.¹⁰⁰ Uma vez que os autoanticorpos anti-glutamato descarboxilase são reconhecidos como marcadores de lesão celular, a sua presença na saliva pode refletir a destruição das glândulas salivares.³⁹

Capacidade tampão e pH salivares

A capacidade tampão é definida como a capacidade que uma solução tem em resistir à mudança do seu pH, quando lhe é adicionado um ácido ou uma base.³⁶

O pH salivar ideal varia entre 6,2 e 7,6.⁸⁷ Há três fatores determinantes para a capacidade tampão da saliva: o bicarbonato, o fosfato e algumas proteínas.³⁴ A capacidade tampão salivar é importante para a manutenção do pH da saliva mas, também, para a mineralização do esmalte dentário.^{77,88}

De entre os estudos que avaliaram a capacidade tampão e o pH salivares de doentes com diabetes *mellitus*, a maioria reportou uma menor capacidade tampão e um valor de pH mais baixo do que aqueles encontrados em grupos controlo.^{27,31,56,63,64,74,75,77} Pensa-se que estes resultados estejam relacionados com a maior concentração de glicose na saliva destes doentes, que é metabolizada pelas bactérias presentes na cavidade oral, o que resulta na produção de ácido láctico, diminuindo o pH.^{31,74,77} Por sua vez, a presença de glicose e a diminuição do pH favorece o crescimento bacteriano, sendo que alguns autores associam a doentes com diabetes *mellitus* uma maior concentração de microrganismos na cavidade oral.^{27,75} Para além disso, e uma vez que aos doentes diabéticos está, muitas vezes, associada a hipossalivação, e que a capacidade tampão salivar está, também, associada ao fluxo salivar, a diminuição destes parâmetros poderá estar relacionada com o aumento de incidência de lesões de cárie dentária, já descrita em diversos estudos.^{49,74,75}

Apesar de Lasisi *et al*⁵⁷ não reportarem resultados estatisticamente significativos entre grupos (diabetes *mellitus* do tipo 2 e controlos) relativamente à capacidade tampão salivar, os autores sugeriram que os resultados se podiam justificar pela função secretora das glândulas salivares, que foi também avaliada e que se encontrava normal. Além disso, a concentração de iões bicarbonato na saliva, que é, habitualmente, baixa, pode dificultar a identificação de diferenças com significado estatístico entre grupos.⁵⁷

As alterações na capacidade tampão e pH da saliva devem, no entanto, ser interpretadas com cuidado, uma vez que existem vários fatores que podem provocar variações nestes parâmetros, como a idade, a dieta e a concentração microbiológica.^{88,89}

Stress oxidativo salivar

A hiperglicemia crónica, característica da diabetes *mellitus*, está associada a um aumento da produção de radicais livres de oxigénio, através de processos de auto-oxidação da glicose e de glicosilação não enzimática. A produção de radicais livres é, atualmente, aceite como sendo uma das principais causas de *stress* oxidativo associado à diabetes *mellitus*.^{14,33,79}

Os sistemas de defesa antioxidante (enzimático e não-enzimático) desempenham um papel crucial face ao *stress* oxidativo inerente à patofisiologia da diabetes *mellitus*, através da manutenção da homeostasia redução-oxidação. A primeira linha de defesa contra o *stress* oxidativo é constituída por enzimas, como a superóxido dismutase, a catalase e a glutatona

peroxidase. Cada um dos elementos antioxidantes tem atividades específicas que, sinergicamente, atuam contra o *stress* oxidativo.⁶³

Astaneie *et al*³⁸ reportaram uma elevada concentração de antioxidantes na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 1, o que está de acordo com os resultados dos estudos de Rai *et al*⁴⁰ e de Hegde *et al*⁶³, em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2. Estes resultados podem estar relacionados com o aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, associado, frequentemente, a estes doentes.^{38,40,63}

Relativamente à concentração de malondialdeído na saliva de doentes com diabetes *mellitus*, os resultados revelaram-se controversos. Hegde *et al*⁶³ encontraram uma menor concentração de malondialdeído na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, comparativamente a indivíduos do grupo controlo e, sendo o malondialdeído um marcador de peroxidação lipídica, os autores atribuíram os resultados à elevada concentração de antioxidantes encontrada na saliva dos doentes.⁶⁴ Al-Rawi *et al*¹ reportaram resultados opostos. No entanto, e uma vez que é expectável que a concentração salivar de malondialdeído seja influenciada pelo *stress* oxidativo sistémico decorrente da diabetes *mellitus*, os resultados podem ser explicados pelo facto de ter sido encontrada, também, uma elevada concentração de malondialdeído no plasma.²¹

Al-Rawi *et al*¹ avaliaram, ainda, a concentração salivar de ácido úrico, tendo reportado uma concentração elevada do mesmo na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2. O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas, sendo que pode atuar como indutor de *stress* oxidativo. No entanto, os mecanismos inerentes a este processo não estão, ainda, bem esclarecidos.²¹

A glutatona é um tripeptídeo com funções antioxidantes, responsável pela metabolização de peróxidos e espécies radicais. Arana *et al*⁶ reportaram uma maior concentração de glutatona na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, relativamente a indivíduos de um grupo controlo. A diferença foi ainda maior para os doentes mal controlados (HbA_{1c}>7%), o que pode refletir o papel do controlo metabólico no *stress* oxidativo.⁷⁶

Concentração salivar microbiológica

Kumar *et al*⁹ e Coelho *et al*⁷ reportaram diferenças estatisticamente significativas entre a concentração microbiológica na saliva de doentes com diabetes *mellitus* e a na de grupos

controlo, conferindo aos primeiros uma maior prevalência de microrganismos na cavidade oral.^{72,74,76}

Apesar de não encontrarem diferenças com significado estatístico entre grupos, Akpata *et al*¹⁰² sugeriram que a maior concentração de *Lactobacillus* spp. encontrada entre as crianças com diabetes *mellitus* do tipo 1 que participaram no estudo pudesse estar relacionada com uma progressão mais rápida de lesões de cárie incipientes para lesões cavitadas, registada nestes doentes. Contudo, Edblad *et al*⁶ reportaram que uma maior concentração bacteriana não estava relacionada com uma maior prevalência de lesões de cárie iniciais em doentes com diabetes *mellitus*, quando comparados com indivíduos não diabéticos.

Ferizi *et al*⁹ reportaram uma correlação positiva entre a concentração de glicose e a concentração de *Candida* spp., confirmando os resultados de Darwazeh *et al*⁷⁶, que sugeriram que uma elevada concentração de glicose na saliva de doentes com diabetes *mellitus* representa um fator de risco para uma elevada prevalência de *Candida* spp., uma vez que a glicose aumenta a capacidade de adesão de *Candida* spp. às células epiteliais. Por outro lado, a acumulação de AGEs determina um maior número de recetores disponíveis para *Candida* spp.⁵⁰ De facto, Kumar *et al*⁴⁹ identificaram uma maior prevalência de *Candida* spp. na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2.

Uma elevada carga bacteriana salivar pode constituir um fator de risco para estes doentes, uma vez que as bactérias se apresentam como necessárias para o desenvolvimento de lesões de cárie dentária.¹⁰³

Concentração salivar de cortisol

A secreção de cortisol, num indivíduo saudável, aumenta substancialmente no início da manhã, passando por um pico de concentração máxima, que é seguido por um declínio gradual durante o dia, até ao anoitecer, atingindo a sua concentração mínima durante a madrugada.^{84,101}

Johar *et al*⁹ encontraram concentrações significativamente mais elevadas de cortisol na saliva de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2, quando comparados com indivíduos considerados saudáveis, principalmente durante a noite. Uma vez que os autores avaliaram apenas doentes idosos, a idade e o controlo metabólico dos doentes devem ser considerados, pelo que podem estar relacionados com o aumento da secreção desta hormona.⁸⁴

É de notar, no entanto, que a medição da concentração de cortisol na saliva pode apresentar algumas limitações, nomeadamente devido à possível contaminação com sangue, ao consumo de tabaco, à ingestão de determinados alimentos e à contaminação por outras substâncias presentes na saliva.^{83,101}

Concentração salivar de triglicédeos e colesterol

Foi reportado, por Subramaniam *et al*¹ e Al-Rawi *et al*¹ uma elevada concentração de triglicédeos, colesterol e frações lipídicas na saliva de doentes com diabetes *mellitus*. Al-Rawi *et al*¹ reportaram, ainda, que o aumento da concentração de frações lipídicas na saliva dos doentes com diabetes mellitus do tipo 2 estava relacionado com uma também elevada concentração sérica de frações lipídicas, ao contrário do observado no grupo controlo. O perfil lipídico da saliva parece, assim, refletir a dislipidemia identificada nestes doentes.

A concentração salivar de lípidos é também sugerida como um fator de risco de desenvolvimento de cárie dentária e de mineralização precoce da placa bacteriana. O aumento da atividade da enzima glicosiltransferase, proporcionado pelos lípidos, potencia a capacidade cariogénica dos microrganismos da cavidade oral. Os elevados níveis lipídicos presentes na placa bacteriana diminuem, ainda, a taxa de difusão do ácido láctico presente na mesma.^{41,107}

Risco de viés e limitações dos estudos incluídos

Vários estudos^{28,43,62,64} descreveram o processo de seleção do grupo controlo a partir de hospitais públicos, privados e clínicas dentárias, constituindo um possível viés visto que os indivíduos selecionados a partir desses estabelecimentos não constituíram um grupo aleatorizado nem representativo da comunidade. Para além disso, alguns autores^{32,53,66} não fizeram qualquer descrição sobre a origem do recrutamento dos indivíduos dos grupos controlo, não proporcionando informação suficiente para a avaliação e validação dos mesmos.

Nenhum estudo foi considerado como tendo um elevado risco de viés, sendo que os estudos com uma pontuação mais baixa obtiveram 6 pontos segundo a escala de Newcastle-Ottawa.

Todos os estudos tiveram uma definição adequada – com validação independente – e todos os indivíduos constituintes dos grupos controlo apresentavam ausência da doença em questão (diabetes). Todos os registos e resultados obtidos foram considerados seguros e fidedignos e é transversal a todos os estudos que os métodos de utilizados para avaliar os parâmetros de estudo estabelecidos foram os mesmos para todos os grupos.

Deve ser notado, no entanto, que existem diferenças metodológicas que poderão comprometer a análise dos resultados. A maioria dos estudos difere quanto à população estudada, ao tamanho da amostra (a criação de grupos com poucos elementos após estratificação por controlo metabólico resulta numa análise limitada) e aos diferentes valores dos pontos de corte do valor percentual da HbA_{1c}. Por outro lado, nem sempre o controlo metabólico, a duração da doença, a análise da medicação tomada e a presença de outras patologias orais são fatores considerados.

Perspectivas futuras

A elevada prevalência e incidência da diabetes *mellitus* impõe a necessidade de desenvolvimento de estudos que visem a identificação de novos materiais e técnicas a utilizar no diagnóstico, tratamento e prevenção das complicações associadas à doença.

O potencial da saliva como ferramenta de diagnóstico e monitorização da diabetes *mellitus* é já reconhecido, mas há ainda uma necessidade muito grande de desenvolvimento de novos estudos, de forma a identificar e validar biomarcadores salivares, bem como criar dispositivos e testes passíveis de serem integrados na prática clínica e na rotina diária dos doentes.

Por outro lado, a associação entre as alterações salivares e a duração da doença e o controlo metabólico não está, ainda, clarificada, sendo necessário o desenvolvimento de estudos longitudinais.

O reconhecimento das alterações qualitativas da saliva como fatores de risco para a patologia oral poderá, também, permitir a criação de estudos de intervenção, bem como a criação de novas políticas de saúde pública.

CONCLUSÃO

As alterações salivares associadas aos doentes com diabetes *mellitus* têm vindo a ser estudadas, a fim de definir possíveis biomarcadores da doença, que desempenhem um papel no diagnóstico e na monitorização da doença. Apesar de todos os avanços relativos aos materiais e técnicas de identificação e de utilização destes biomarcadores, a sua integração na prática clínica constitui, ainda, um desafio.

A diminuição do fluxo salivar, associado a um pH mais baixo, à diminuição da concentração de cálcio e ao aumento da concentração de glicose propicia a proliferação microbiana na cavidade oral, conferindo aos doentes com diabetes *mellitus* um risco elevado de desenvolvimento de lesões de cárie dentária, candidíase e patologia periodontal.

A integração dos doentes com diabetes *mellitus* num programa de saúde oral individualizado de prevenção e de controlo revela-se, assim, essencial, bem como o desenvolvimento de programas de educação e informação.

REFERÊNCIAS

1. Fujii S, Maeda T, Noge I, Kitagawa Y, Todoroki K, Inoue K, et al. Determination of acetone in saliva by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection and the monitoring of diabetes mellitus patients with ketoacidosis. *Clinica Chimica Acta*. 2014;430:140–4.
2. Ambikathanaya UK, Hegde U, Tippteswamy, Ayas M. Role of salivary electrolytes in prevalence of dental caries among diabetic and non-diabetic adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(8):ZC05–8.
3. International Diabetes Federation. *IDF Atlas 8e ppt 2018*. 8th Edition. 2017. p. 29.
4. Chorzewski M, Orywal K, Sierpinska T, Golebiewska M. Salivary protective factors in patients suffering from decompensated type 2 diabetes. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(2):211–5.
5. COELHO A, PAULA A, MOTA M, LARANJO M, ABRANTES M, CARRILHO F, et al. Dental caries and bacterial load in saliva and dental biofilm of type 1 diabetics on continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of Applied Oral Science*. 2018;26(0):1–8.
6. Brinkman AK. Management of Type 1 Diabetes. *Nursing Clinics of North America*. 2017;52(4):499–511.
7. Zalewska-Szajda B, Szajda S, Waszkiewicz N. Activity of N-acetyl- β -D-hexosaminidase in the saliva of children with type 1 diabetes Aktywność N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy w ślinie dzieci z cukrzycą. *Journal cover*. 2017;996–9.
8. Harish S, Shantaram M. A COMPARATIVE AND CORRELATIVE STUDY BETWEEN BLOOD AND SALIVARY. 2019;10(1):401–6.
9. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. 2014;11.
10. Association AD. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):S8–16.
11. Articles FS. and Adolescents. *Infection*. 2002;45(6):1–20.
12. Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian Family Physician*. 2016;45(6):401–6.
13. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus Micro- and Macrovascular Complications: Avenues for a Mechanistic-Based Therapeutic Approach. *Current Diabetes Reviews*. 2012;7(5):313–24.
14. Petersmann A, Nauck M, Müller-wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition , classification and diagnostics of diabetes mellitus. 2018;42(3):73–9.
15. Abd-Elraheem SE, EL saeed A mohammed, Mansour HH. Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017;11:S637–41.
16. Bernardi MJ, Reis A, Loguercio AD, Kehrig R, Leite MF, Nicolau J. Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients. *Nursing*. 1990;20(5):114–7.
17. Jawed M, Khan RN, Shahid SM, Azhar A. Protective Effects of Salivary Factors in

- Dental Caries in Diabetic Patients of Pakistan. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:1–5.
18. de Almeida PDV, Gregio AMT, Machado MAN, de Lima AAS, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The journal of contemporary dental practice*. 2008 Mar;9(3):72–80.
 19. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018;45(9):730–46.
 20. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2011;8(1):22–8.
 21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1–34.
 22. Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. Jcca_V56_3_167_Commentary. 2012;56(3):167–71.
 23. Sidweli K, Lucian, MacLeod MD. New-Castle-Ottawa Scale. Vol. 113, *The Journal of Hellenic Studies*. 1993. p. 198.
 24. Yavuzylmaz E, Yumak Ö, Akdoğanlı T, Yamalik N, Özer N, Ersoy F, et al. The alterations of whole saliva constituents in patients with diabetes mellitus. *Australian Dental Journal*. 1996;41(3):193–7.
 25. Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 1993;7(1):57–62.
 26. PB Vaziri, M Vahedi, SH Abdollahzadeh, HR Abdolsamadi, M Hajilooi SK. Evaluation of Salivary Albumin in Diabetic Patients. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38(3):54–9.
 27. Verma M, Metgud R, Madhusudan A, Verma N, Saxena M, Soni A. A comparative study of glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) and glutamate pyruvate transaminase (GPT) levels in the saliva of diabetic and normal patients. *Biotechnic and Histochemistry*. 2014;89(7):529–34.
 28. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, Kruse J, Ladwig KH. Sex-related differences in the association of salivary cortisol levels and type 2 diabetes. Findings from the cross-sectional population based KORA-age study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;69:133–41.
 29. Harrison R, Bowen W. Flow rate and organic constituents of whole saliva in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Pediatric dentistry*. 1987;9(4):287–91.
 30. Arora K, Binjoo N, Ramachandra Reddy G, Kaur P, Modgil R, Negi L. Determination of normal range for fasting salivary glucose in Type 1 diabetics. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2015;5(5):377.
 31. Gopal N, Rajagambeeram R, Venkatkumar S, Vijayan MV, Murugaiyan SB, Gopal SP, et al. Association of salivary osteopontin levels with glycaemic status and microalbuminuria - In patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(8):BC06–8.
 32. Ben-Aryeh H, Cohen M, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Salivary composition in diabetic patients. *Journal of Diabetic Complications*. 1998;2(2):96–9.

33. Belazi M. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*. 2013;46(9):567–9.
34. López MEI, Colloca ME, Paez RG. Salivary characteristics of diabetic children. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2011;10(2):93–7.
35. Thorstensson H, Falk H, Hugoson A, Olsson J. Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1989;47(3):175–83.
36. IVANOVSKI K, NAUMOVSKI V, KOSTADINOVA M, PESEVSKA S, DRIJANSKA K F V. Xerostomia and Salivary Levels of Glucose. *Prilozi*. 2012;229:219–29.
37. Kumar S, Padmashree S. Correlation of salivary glucose, blood glucose and oral candidal carriage in the saliva of type 2 diabetics: A case-control study.
38. Gupta A, Singh SK, Padmavathi BN, Rajan SY, Mamatha GP, Kumar S, et al. Evaluation of correlation of blood glucose and salivary glucose level in known diabetic patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(5):ZC106–9.
39. Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Panchbhai et al 2010. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. 2010;52(3):359–68.
40. Prathibha KM, Johnson P, Ganesh M, Subhashini AS. Evaluation of salivary profile among adult type 2 diabetes mellitus patients in south India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(8):1592–5.
41. Kumar VLSR. Salivary Glucose Levels and Its Correlation with Serum Glucose and Glycemic Status in Diabetic Patients. 2014;(April 2014).
42. Moreira AR, Passos IA, Sampaio FC, Soares MSM, Oliveira RJ. Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42(8):707–11.
43. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, et al. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Archives of Medical Research*. 2005;36(4):376–81.
44. Meurman JH, Collin H-L, Niskanen L, Töyry J, Alakuijala P, Keinänen S, et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;86(1):69–76.
45. Lasisi TJ, Fasanmade AA. Salivary flow and composition in diabetic and non-diabetic subjects. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2012;27(1):79–82.
46. Kara SC, Nair GK, Gogineni SB. Sialometry, sialochemistry and oral manifestations in type 2 diabetes mellitus patients—a clinical and biochemical study. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2015;35(4):573–7.
47. Singh A, Thomas S, Dagli R, katti R, Solanki J, Bhateja GA. To Access the Effects of Salivary Factors on Dental Caries among Diabetic Patients and Non Diabetic Patients in Jodhpur City. *Journal of Advanced Oral Research*. 2018;5(2):10–4.
48. L. MM, D. MP, P. LJ. Trace Elements in Saliva as Markers of Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*. 2018;(February):1–7.
49. Ahmadiafshar A, Mohsenifard MR, Mazloomzadeh S. Evaluation of serum & salivary IgA in patients with type 1 diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1–7.
50. Javed F, Sundin U, Altamash M, Klinge B, Engström PE. Self-perceived oral health and

- salivary proteins in children with type 1 diabetes. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009;36(1):39–44.
51. Markopoulos AK, Belazi MA, Drakoulakos D. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in saliva of children with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1997;38(3):169–72.
 52. Malicka B, Kaczmarek U, Skoškiewicz-Malinowska K. Selected antibacterial factors in the saliva of diabetic patients. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(3):425–31.
 53. Dodds MWJ, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2000;28(5):373–81.
 54. Aren G, Sepet E, Özdemir D, Dinççağ N, Güvener B, Firatli E. Periodontal Health, Salivary Status, and Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*. 2005;74(12):1789–95.
 55. Hegde A, Shenoy R, D'Mello P, Smitha A, Tintu A, Manjrekar P. Alternative markers of glycemic status in diabetes mellitus. *Biomedical Research*. 2010;21(3):252–6.
 56. Boitor GC, Cormos G, Stetiu A, Stef L, Ormenisan A, Maris M, et al. Associating certain salivary parameters with oral health for a group of patients with type II diabetes mellitus. *Revista de Chimie*. 2016;67(11):2314–7.
 57. Arana C, Cutando A, Ferrera MJ, Moreno G. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. New York.
 58. Sashikumar R, Kannan R, Chennai I. Salivary glucose levels and oral candidal carriage in Type 2 diabetics. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018;8(3):158–64.
 59. Bellastella G, Maiorino MI, De Bellis A, Vietri MT, Mosca C, Scappaticcio L, et al. Serum but not salivary cortisol levels are influenced by daily glycemic oscillations in type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016;53(1):220–6.
 60. Subramaniam P, Sharma A, Kaje K. Association of salivary triglycerides and cholesterol with dental caries in children with type 1 diabetes mellitus. *Special Care in Dentistry*. 2015;35(3):120–2.
 61. Belce A, Uslu E, Kucur M, Umut M, Ipbüker A, Seymen HO. Evaluation of Salivary Sialic Acid Level and Cu-Zn Superoxide Dismutase Activity in Type 1 Diabetes Mellitus. Vol. 192, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2005. p. 219–25.
 62. Musumeci V, Cherubim P, Zuppi C, Zappacosta B, Ghirlanda G, Di Salvo S. Aminotransferases and lactate dehydrogenase in saliva of diabetic patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1993;22(2):73–6.
 63. Dodds MWJ, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 1997;83(4):465–70.
 64. Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Periodontal Research*. 2000;35(5):259–65.
 65. Cinquini I, Calisti L, Fierabracci V, Marrapese E, Egea JC, Masiello P, et al. Enzymatic markers of salivary cell injury in saliva of type 1 diabetic children. *Clinical oral investigations*. 2002;6(1):21–3.
 66. Anna Zalewska¹, A–D , Małgorzata Knaś² A, , Marek Niczyporuk³, B, C E, , Hady Hady

- Razak⁴, B, C E, , Napoleon Waszkiewicz⁵, B, C, E G, Adrian Wojciech Przystupa⁶, B, C E, , Danuta Waszkiel¹, E F, et al. Salivary Lysosomal Exoglycosidases Profiles in Patients. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(5):659–66.
67. Malathi L, Masthan KMK, Balachander N, Aravindha Babu N, Rajesh E. Estimation of salivary amylase in diabetic patients and saliva as a diagnostic tool in early diabetic patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(11):2634–6.
 68. Feng JK, Lu YF, Li J, Qi YH, Yi ML, Ma DY. Upregulation of salivary $\alpha 2$ macroglobulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(1):2268–74.
 69. Malicka B, Skoskiewicz-Malinowska K, Kaczmarek U. Salivary lactate dehydrogenase and aminotransferases in diabetic patients. *Medicine (United States)*. 2016;95(47):2–7.
 70. Abdolsamadi HR, Rezaei F, Goodarzi MT, Moghimbeigi A, Jazaeri M, Asadi S, et al. Comparison of salivary nitric oxide and epidermal growth factor level between diabetic patients and healthy individuals. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2015;35(July):477–82.
 71. Vasconcelos ACU, Soares MSM, Almeida PC, Soares TC. Vasconcelos_et_al.pdf. 2010;52(2):293–8.
 72. Abikshyeet P, Ramesh V, Oza N. Glucose estimation in the salivary secretion of diabetes mellitus patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012;5:149–54.
 73. Dhanya M, Hegde S. Salivary glucose as a diagnostic tool in Type II diabetes mellitus: A case-control study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2016;19(4):486–90.
 74. Gupta S, Sandhu SV, Bansal H, Sharma D. Comparison of salivary and serum glucose levels in diabetic patients. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9(1):91–6.
 75. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Bañuls-Morant C, Silvestre FJ, et al. Salivary glucose as a metabolic control marker in patients with type 2 diabetes. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2017;31(2, Supplement 1):181–7.
 76. Wang B, Du J, Zhu Z, Ma Z, Wang S, Shan Z. Evaluation of Parotid Salivary Glucose Level for Clinical Diagnosis and Monitoring Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *BioMed Research International*. 2017;2017:1–5.
 77. Shirzaiy M, Heidari F, Dalirsani Z, Dehghan J. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2015;9(4):332–6.
 78. Markopoulos AK, Mullen Y. The role of submandibular gland duct cells in the pathogenesis of sialitis in the non-obese diabetic mouse. In: *Acta 79th Annual World Dental Congress of FDI*. 1991. p. 229–34.
 79. Arana C, Moreno-Fernández AM, Gómez-Moreno G, Morales-Portillo C, Serrano-Olmedo I, de la Cuesta Mayor MC, et al. Increased salivary oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes: Relation with periodontal disease. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017;64(5):258–64.
 80. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *Journal of medicine and life*. 2016;9(3):235–9.

81. Murrah VA, Crosson JT, Sauk JJ. Parotid gland basement membrane variation in diabetes mellitus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1985;14(3):236–46.
82. Scannapieco FA, Torres GI, Levine MJ. Salivary Amylase Promotes Adhesion of Oral Streptococci to Hydroxyapatite. *Journal of Dental Research*. 1995 Jul 8;74(7):1360–6.
83. Sharma CG, Pradeep AR. Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*. 2007;42(5):450–5.
84. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2009;3(3–4):311–22.
85. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, et al. Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of Periodontology*. 2010;81(3):364–71.
86. Brand SJ, Tagerud S, Lambert P, Magil SG, Tatarkiewicz K, Doiron K, et al. Pharmacological treatment of chronic diabetes by stimulating pancreatic beta-cell regeneration with systemic co-administration of EGF and gastrin. *Pharmacology & toxicology*. 2002 Dec;91(6):414–20.
87. Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *Journal of Periodontal Research*. 1983;18(1):23–30.
88. Darwazeh AMG, MacFarlane TW, McCuish A, Lamey P -J. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1991;20(6):280–3.
89. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *British Dental Journal*. 1992;172(8):305–12.
90. Marder MZ, Abelson DC, Mandel ID. Salivary Alterations in Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*. 2013;46(9):567–9.
91. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulation Research*. 1994;74(2):349–53.
92. Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, Tadesse S. Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients : a cross sectional study. 2017;1–7.
93. Branco-de-Almeida LS, Alves CMC, Lopes FF, Pereira A de FV, Guerra RNM, Pereira ALA. Salivary IgA and periodontal treatment needs in diabetic patients. *Brazilian oral research*. 2011;25(6):550–5.
94. E. E, S.A. L, B. S, J. A. Caries and salivary status in young adults with type 1 diabetes. *Swedish dental journal*. 2001;25(2):53–60.
95. AlQusayer M, Mei A. CORRELATION OF SALIVARY GLUCOSE AND BLOOD GLUCOSE AMONG DIABETICS VERSUS NON-DIABETICS. 2019;06(01):1131–7.
96. Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: Role of salivary flow rate and minerals. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2011;25(3):183–6.
97. Ferizi L, Dragidella F, Spahiu L, Begzati A, Kotori V. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. *International Journal of Dentistry*. 2018;2018:1–7.
98. Chauncey HH, Feller RP, Kapur KK. Longitudinal Age-related Changes in Human

- Parotid Saliva Composition. *Journal of Dental Research*. 1987;66(2):599–602.
99. Basir L, Aminzade M, Javid AZ, Khanehmasiedi M, Rezaeifar K. Oral health and characteristics of saliva in diabetic and healthy children. *Australasian Medical Journal*. 2017;10(10):884–9.
 100. Rai K, Hegde A, Kamath A, Shetty S. Dental Caries and Salivary Alterations in Type I Diabetes. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2015;36(2):181–4.
 101. Akpata ES, Alomari Q, Hala Al-Sanae M. Caries experience among children with type 1 diabetes kuwait. *Heart*. 2006;56(7):239–52.
 102. Fontana M, Young DA, Wolff MS, Pitts NB, Longbottom C. Defining dental caries for 2010 and beyond. *Dental Clinics of North America*. 2010;54(3):423–40.
 103. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic ± pituitary ± adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome : neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity*. 2000;6:50–5.
 104. Bansal V, Asmar N El, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing’s syndrome. 2015;38(February):1–11.
 105. Beachey EH. Bacterial Adherence: Adhesin-Receptor Interactions Mediating the Attachment of Bacteria to Mucosal Surfaces. *The Journal of Infectious Diseases*. 1981 Mar 1;143(3):325–45.

ANEXO I – *Checklist* PRISMA

Tabela 11 - Checklist PRISMA²¹

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	8
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	10
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	11
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	11
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	11
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	12
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	12
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	12
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	12
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	13

Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	12
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	14
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	14
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	53
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	30
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	30
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	40
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	42
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

**ANEXO II - Avaliação do risco de viés utilizando a escala de Newcastle-Ottawa
modificada para estudos transversais**

Tabela 12 - Avaliação do risco de viés utilizando a escala de *Newcastle-Ottawa* modificada para estudos transversais²³

Autor	Seleção dos grupos (0-4 pontos)	Comparação (0-2 pontos)	Avaliação da exposição (0-3 pontos)	Risco de viés (0-9 pontos)
Abdolsamadi <i>et al</i> ⁷⁰	4	1	3	8
Abikshyeet <i>et al</i> ⁷²	4	1	3	8
Al-Rawi <i>et al</i> ²⁰	3	2	3	8
Ahmadiafshar <i>et al</i> ⁵⁰	3	1	3	8
Ambikathanaya <i>et al</i> ²	3	1	3	7
Arana <i>et al</i> ⁵⁸	4	1	3	8
Aren <i>et al</i> ⁵⁵	4	1	3	8
Astaneie <i>et al</i> ⁴⁴	3	2	3	8
Arora <i>et al</i> ³¹	3	2	2	7
Belazi <i>et al</i> ³⁴	3	2	3	8
Belce <i>et al</i> ⁶²	3	1	2	7
Bellastella <i>et al</i> ⁶⁰	4	1	3	8
Ben-Aryeh <i>et al</i> ³³	3	2	3	8
Ben-Aryeh <i>et al</i> ²⁵	3	1	3	7
Bernardi <i>et al</i> ¹⁶	4	2	3	9
Boitor <i>et al</i> ⁵⁷	4	1	3	8
Carromolino-cuellar <i>et al</i> ⁷⁵	4	2	3	9
Chorsweski <i>et al</i> ⁴	3	1	3	7
Cinquini <i>et al</i> ⁶⁵	3	2	2	7
Coelho <i>et al</i> ⁵	4	2	3	9
Collin <i>et al</i> ⁶⁴	3	1	2	6
Dhanya <i>et al</i> ⁷³	3	1	3	7
Dodds <i>et al</i> ⁶³	3	2	2	7
Dodds <i>et al</i> ⁵⁴	4	1	2	7
Feng <i>et al</i> ⁶⁸	4	1	3	8
Gopal <i>et al</i> ³²	3	1	2	6
Gupta <i>et al</i> ³⁹	3	2	2	7
Gupta <i>et al</i> ⁷⁴	4	2	2	8
Harish <i>et al</i> ⁸	3	2	3	8
Harrison <i>et al</i> ³⁰	4	2	3	9
Hegde <i>et al</i> ⁵⁶	4	2	2	8
Ivanoski <i>et al</i> ³⁷	4	2	3	9

Javed <i>et al</i> ⁵¹	3	2	3	8
Jawed <i>et al</i> ¹⁷	3	2	2	7
Johar <i>et al</i> ²⁹	4	1	2	7
Kara <i>et al</i> ⁴⁷	4	1	3	8
Kumar <i>et al</i> ³⁸	4	1	2	7
Kumar <i>et al</i> ⁴²	3	1	3	7
Lasisi <i>et al</i> ⁴⁶	4	2	2	8
Lopez <i>et al</i> ³⁵	4	1	3	8
Malathi <i>et al</i> ⁶⁷	3	2	3	8
Malicka <i>et al</i> ⁵³	4	1	2	7
Malicka <i>et al</i> ⁶⁹	3	1	2	6
Markopoulos <i>et al</i> ⁷⁸	4	2	3	9
Martinez <i>et al</i> ⁴⁹	4	2	3	9
Meurman <i>et al</i> ⁴⁵	3	1	3	7
Moreira <i>et al</i> ⁴³	3	1	2	6
Musumeci <i>et al</i> ²⁶	3	1	3	7
Panchbhai <i>et al</i> ⁴⁰	4	2	3	9
Prathibha <i>et al</i> ⁴¹	4	2	3	9
Sashikumar <i>et al</i> ⁵⁹	3	2	2	7
Shirzay <i>et al</i> ⁷⁷	3	1	3	7
Sighn <i>et al</i> ⁴⁸	4	1	2	7
Subramaniam <i>et al</i> ⁶¹	3	1	3	7
Thorstensson <i>et al</i> ³⁶	4	2	3	9
Vasconcelos <i>et al</i> ⁷¹	4	2	3	9
Vazirian <i>et al</i> ²⁷	4	2	3	9
Verma <i>et al</i> ²⁸	4	2	2	8
Wang <i>et al</i> ⁷⁶	4	2	3	9
Yavuzylmaz <i>et al</i> ²⁴	4	2	3	9
Zalewska <i>et al</i> ⁶⁶	3	2	2	7
Zalewska-Szjda <i>et al</i> ⁷	4	2	3	9