



MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BASES BIOQUÍMICAS DO ENVELHECIMENTO SALIVAR

Orientador

Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues
Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de
Medicina Dentária da Universidade do Porto

Autor

Maria Cecília Gonçalves de Miranda
Estudante 06.13.01.069
ceci_couve@hotmail.com

“Saber envelhecer é a grande sabedoria da vida”

Henri Amiel

Aos meus avós

Tiago e Lizette Miranda

Raul Gonçalves e Rita Vitorino

ÍNDICE

Resumo; Palavras-chave.....	3
Abstract; Keywords.....	4
Introdução.....	5
Material e métodos.....	7
1- Xerostomia no idoso	8
1.1- Polimedicação.....	12
1.2- Doenças sistêmicas- Síndrome de Sjögren.....	13
1.3- Radioterapia da cabeça e pescoço.....	15
1.4- Gestão da xerostomia.....	16
2- Alterações das glândulas salivares no envelhecimento.....	18
3- Alterações da composição salivar no envelhecimento.....	22
3.1- Alterações quantitativas de cortisol e α -amilase na saliva do idoso	23
Conclusões	26
Agradecimentos	29
Bibliografia	30

RESUMO

A saliva é um dos sistemas de defesa mais potentes do organismo, sendo essencial para a preservação da saúde oral. O processo de envelhecimento envolve alterações no fluxo salivar e na composição bioquímica da saliva.

O objectivo deste trabalho consiste em documentar quais as principais modificações salivares (quer quantitativas quer qualitativas) que ocorrem durante o envelhecimento, quais as razões para a ocorrência de tais alterações e as suas consequências na saúde oral do idoso.

A diminuição do fluxo salivar, que leva a que a xerostomia seja frequente nesta faixa etária, deve-se sobretudo à polimedicação, à presença de doenças sistémicas (nomeadamente Síndrome de Sjögren) e à radioterapia da cabeça e do pescoço. O processo biológico de envelhecimento provoca atrofia das células do tecido acinar das glândulas salivares, sendo este substituído por tecido adiposo. No entanto, a taxa de secreção salivar em idosos saudáveis mantém-se estável, o que se explica pela capacidade de reserva funcional destas glândulas.

Quanto às alterações da composição salivar, verifica-se um aumento dos níveis das proteínas salivares responsáveis pela função imunológica da saliva, nomeadamente IgA, IgM, lactoferrina, lisozima e histatinas. Verifica-se também um aumento dos níveis de cortisol e α -amilase, que são ambos marcadores salivares de stress. O aumento do cortisol está relacionado com uma diminuição acentuada da resposta imune dos idosos quando expostos a situações de stress e a uma diminuição dos níveis cerebrais de serotonina. As implicações do aumento da α -amilase não estão ainda completamente esclarecidas.

Palavras-chave:

Envelhecimento, saliva, xerostomia, glândulas salivares, proteínas salivares, cortisol

ABSTRACT

Saliva is one of the most powerful defence systems of the human body and it is essential for the preservation of the oral health. The aging process involves changes in salivary flow and biochemical composition of saliva.

The aim of this study is to document the major qualitative and quantitative changes in saliva that occur during aging, the reasons behind these changes and its impact on the oral health in the elderly.

The decrease in salivary flow leads to more reports of xerostomia in elderly. This occurrence is mainly due to polymedication, systemic diseases (for example Sjörger Syndrome) and radiotherapy of the head and neck. The biological process of aging causes atrophy of the acinar cells of salivary gland tissue, which is replaced by adipose tissue. However, the rate of salivary secretion in healthy elderly remains stable, which can be explained by the functional reserve capacity of these glands.

Regarding changes in salivary composition, there is an increase in levels of salivary proteins responsible for immune function of saliva, particularly IgA, IgM, lactoferrin, lysozyme and histatins. There is also an increase in levels of cortisol and α -amylase, which are both salivary markers of stress. The increase in cortisol is related to a sharp decline in the immune response and to a decrease in brain levels of serotonin of the elderly when they are exposed to stress. The implications of the increasing of α -amylase are not yet fully clarified.

Key-words:

Aging, saliva, xerostomia, salivary glands, salivary proteins, cortisol.

INTRODUÇÃO

A saliva é um dos sistemas de defesa mais potentes do organismo, sendo essencial para a preservação da saúde oral, regulando a integridade dos tecidos moles e duros da cavidade oral. O processo de envelhecimento, que implica senescência celular, reflecte-se também na saliva, quer a nível qualitativo, quer quantitativo.[1] Essas modificações contemplam alterações no fluxo salivar e na abundância relativa de diversos componentes bioquímicos da saliva.

Quanto às alterações do fluxo salivar, é sabido que a queixa de xerostomia é muito comum em pacientes idosos, o que provoca, transitória ou permanentemente, problemas orais e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida.[2, 3] Isto acontece porque a mucosa se encontra menos resistente a factores agressivos, aumentando assim a ocorrência de doenças, tais como mucosites, estomatites, candidoses, cáries, lesões traumáticas (devido ao uso de prótese removível, por exemplo), etc.[3, 4] Assim, depreende-se que, em pacientes idosos, ocorre uma diminuição do fluxo salivar por diminuição da secreção de saliva pelas glândulas salivares.

Segundo vários autores, esta disfunção salivar na população geriátrica deve-se apenas à presença de doenças sistémicas, à polimedicação (nomeadamente com anti-colinérgicos) e radioterapia da cabeça e do pescoço. Assim, para estes autores, no caso de idosos saudáveis, a função salivar mantém-se intacta.[1, 3, 4] Por outro lado, outros autores procuram provar que, uma vez que o processo de envelhecimento implica senescência dos tecidos e suas funções, também as células das glândulas salivares sofrem senescência, alterando assim a quantidade e mesmo a composição da saliva produzida.[5]

Nesse contexto, foi observado que durante o envelhecimento existem diferenças na composição salivar.[6] A saliva contém um conjunto amplo e diverso de proteínas que desempenham funções múltiplas, tais como, lubrificação e digestão, manutenção da integridade da mucosa, tampão de pH, mineralização dentária e manutenção da saúde oral em geral, interagindo com um conjunto complexo de microorganismos (microflora oral). As alterações na expressão destas proteínas modificam as propriedades funcionais da saliva. Assim, espera-se que tais mudanças reflectam não só a presença de doenças

locais e sistémicas, mas também o processo de envelhecimento das células da cavidade oral.[1, 3, 4]

Na Tabela 1 é apresentada a relação entre os principais componentes salivares e sua respectiva função.

Função	Componente salivar
Lubrificação da mucosa	Mucina
Reparação da mucosa	Factor de crescimento epidérmico
Formação do bolo alimentar	Mucina, água
Digestão inicial dos alimentos	α -amilase, DNase, RNase
Antimicrobiana	IgA, IgM, histatinas, lactoperoxidase, lactoferrina, lisozima, proteases
Remineralização	Estaterina, proteínas ricas em prolina
Capacidade tamponante	Bicarbonato, histatinas
Mediação do sabor	Água

Tabela 1- Componentes salivares e respectiva função fisiológica[1]

Uma das principais funções da saliva é a protecção imunológica contra agentes patogénicos que invadem as mucosas e tecidos dentários. Assim, é importante avaliar até que ponto esta função está alterada na população idosa, um vez que se trata de uma população particularmente vulnerável. [7, 8]

O stress psicológico, através da activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), eleva intensamente os níveis de glicocorticóides que afectam o sistema imunológico. Isto é particularmente importante na população idosa, que apresenta uma maior vulnerabilidade às infecções como consequência da imunossenescência.[9]

Na saliva existem dois marcadores de stress: a α -amilase e o cortisol. A alteração da quantidade destes marcadores poderá justificar a depressão acentuada da resposta imune dos idosos em situações de stress, aumentando a sua susceptibilidade a infecções.[10, 11]

Concluindo, o objectivo deste trabalho consiste em documentar quais as principais modificações salivares que ocorrem durante o envelhecimento, no

que toca ao fluxo salivar e à composição bioquímica da saliva, quais as razões para a ocorrência de tais alterações e as suas consequências na saúde oral do idoso.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa de artigos científicos para esta revisão bibliográfica foi realizada através do PubMed, utilizando palavras de busca como “aging and saliva”, “salivary glands and aging”, “xerostomia in older people”, “salivary flow and aging”, “salivary poroteins and aging”, “Síndrome de Sjögren and aging”.

Foram recolhidos cerca de 150 artigos dos que quais 70 foram referidos neste artigo de revisão. Foi dada preferência a artigos publicados na última década.

1- XEROSTOMIA NO IDOSO

Por definição, xerostomia é uma sensação subjectiva de boca seca, geralmente relacionada com uma redução da produção de saliva e/ou alteração da sua composição química.[12] Por outro lado, a hipossalivação pode ser estritamente definida como uma redução objectiva da taxa de fluxo salivar.[12-14].

A hipossalivação (responsável pela xerostomia) pode produzir graves efeitos negativos sobre a qualidade de vida do idoso, afectando os seus hábitos alimentares, estado nutricional, facilidade na fala e tolerância à prótese dentária. Além disto, leva a um aumento do risco de infecção oral, incluindo candidoses e mucosites, assim como da suscetibilidade à cárie dentária, doença periodontal e perda dentária.[2, 3]

Num estudo realizado por Gerdin *et al* [3], 29% dos idosos relataram ter a sua qualidade de vida comprometida devido à hipossalivação, 13% referiram dificuldade em pronunciar palavras que usam habitualmente, 11% apresentaram diminuição de percepção gustativa e 10% sentiram dor oral. É importante salientar que as dificuldades na fala e na alimentação podem prejudicar a interacção social e levar os idosos a evitar compromissos sociais.[1]

A ingestão de alimentos secos como biscoitos, por exemplo, é particularmente difícil para as pessoas que sofrem de hipossalivação (sinal Cracker). [2] Os idosos que usam prótese total e sofrem de hipossalivação têm frequentemente problemas na retenção da prótese, o que conduz à existência de lesões traumáticas devido ao uso desta.[2] É também frequente a queixa de halitose, sensação de ardência crónica (Síndrome da Boca Ardente) e intolerância a alimentos picantes.[15]

As queixas de xerostomia são mais comuns durante a noite, uma vez que a produção salivar atinge o seu nível mais baixo durante o sono, problema que pode ser agravado no caso de respiradores bucais. [1]

O diagnóstico de hipossalivação é baseado na história do paciente e exame clínico. A Tabela 3 contém algumas perguntas simples que permitem fazer uma avaliação subjectiva da xerostomia, contribuindo para o diagnóstico de hipossalivação.[16]

Sente dificuldades em engolir algum alimento?	Sim/ Não
Sente a boca seca enquanto come as refeições?	Sim/ Não
Bebe líquidos para o ajudarem a engolir os alimentos?	Sim/ Não
A quantidade de saliva que sente na sua boca parece-lhe ser insuficiente?	Sim/ Não
A quantidade de saliva que sente na sua boca parece-lhe ser demasiada?	Sim/ Não

Tabela 3- Avaliação subjectiva da xerostomia [16]

O diagnóstico de hipossalivação inclui também a presença de lábios secos e rachados, que podem estar infectados com *Candida*, e, ocasionalmente, aumento das glândulas salivares. Alguns idosos podem desenvolver parotidite aguda depois de passar por longos períodos de desidratação e anestesia devido a infecções salivares retrógradas secundárias. [1]

Alguns pacientes podem também relatar sensação de secura dos olhos, o que, juntamente com xerostomia, pode ser indicativo de Síndrome de Sjögren primária [2]

Em idosos com hipossalivação, a mucosa oral pode parecer seca e brilhante (Fig. 1) e a infecção por *Candida* é frequente. As manifestações clínicas da candidose incluem queilite angular e candidose eritematosa, que poderá ser, nestes doentes, mais comum do que a candidose pseudomembranosa. [17, 18].(Fig. 2)



Fig.1- Paciente com hipossalivação, mucosa seca e úlcera crónica no bordo lateral da língua.[2]

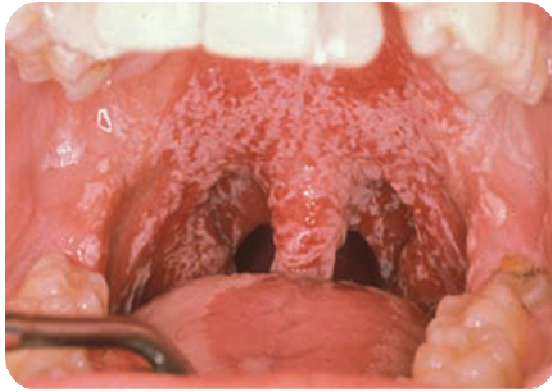


Fig. 2- Candidose causada por hipossalivação num paciente medicado com antidepressivos. Note-se a presença de candidose pseudomembranosa com placas brancas aderentes no palato e candidose eritematosa com despilação no dorso da língua.

Como já foi referido anteriormente, a susceptibilidade à cárie está aumentada nos idosos com hipossalivação. As lesões de cárie mais frequentes localizam-se na margem cervical ou no colo dos dentes (Classe V), no bordo incisal (Classe IV) e na ponta das cúspides (Fig. 3). Este tipo de lesões são mais comuns actualmente nos idosos, devido ao aumento de número de dentes remanescentes e à presença de restaurações efectuadas ao longo da vida.[1]



Fig.3- Dismineralização e cavitação extensas num paciente com hipossalivação.[2]

O dado mais objectivo para efectuar o diagnóstico de hipossalivação é a medição das taxas de fluxo salivar (sialometria). Para isto é recolhida saliva “não estimulada”, e saliva “estimulada” (depois de o paciente efectuar mastigação durante 3-5 minutos) e são medidas as respectivas quantidades. Em pessoas saudáveis, a taxa de saliva não estimulada excede os 0,15

mg/min.[19] Quando a produção de fluido glandular é diminuída em cerca de 50% deste valor, considera-se que o paciente tem sintomas de hipossalivação/xerostomia.[20]

Normalmente, poucos pacientes apresentam uma causa bem definida de xerostomia, enquanto que a maioria tem uma queixa de boca seca frequentemente associada à existência de doenças sistémicas, polimedicação e radioterapia da cabeça e do pescoço. Todas estas causas são mais frequentes em indivíduos idosos.[21] De facto, a sensação de boca seca é muito mais comum acima dos 65 anos de idade, chegando a atingir 30% dos indivíduos dessa faixa etária. Curiosamente, a consideração de que o envelhecimento, por si só, é um fator etiológico da hipossalivação e / ou xerostomia ainda é controversa.[5, 22, 23] Isto deve-se ao facto de a polimedicação ser também uma causa importante de alteração do fluxo salivar e de a xerostomia ser, de longe, o seu efeito adverso mais frequente, especialmente no caso de medicamentos psicotrópicos, anti-hipertensores e diuréticos.[24]

São várias as possíveis causas da queixa de xerostomia/ hipossalivação no idoso. Estas encontram-se resumidas na Tabela 2.

Condição	Exemplos
Medicamentos	Anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, sedativos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos, agentes citotóxicos, drogas anti-parkinsonianos, drogas anticonvulsivantes, relaxantes musculares
Doenças orais	Parotidite aguda e crónica, sialolitáse, mucocelo, obstrução salivar parcial /completa
Doenças sistémicas	Síndrome de Sjögren, diabetes mellitus, SIDA, esclerodermia, sarcoidose, lúpus, doença de Alzheimer, doença do enxerto versus hospedeiro
Radioterapia da cabeça e pescoço	

Tabela 2- Etiologia da xerostomia em idosos[1]

2.1 - Polimedicação

De todos os factores referidos, a farmacoterapia é a causa mais comum de xerostomia, particularmente quando os medicamentos são usados em tratamento a longo prazo.[23-25]. Cerca de 80% dos medicamentos mais comumente prescritos a idosos causam xerostomia,[26] e mais de 400 medicamentos possuem um efeito colateral de disfunção da glândula salivar.[27] O consumo de medicamentos prescritos aumenta com a idade - mais de 75% das pessoas com mais de 65 anos tomam pelo menos um medicamento de prescrição médica.[28] Com o aumento da ingestão de medicamentos de prescrição, muitos dos quais causam disfunção da glândula salivar, a prevalência de xerostomia induzida por medicamentos é elevada em pessoas idosas.[29]

Globalmente, quaisquer drogas que inibam a ligação da acetilcolina aos receptores de membrana das células acinares, ou que perturbem as vias de transporte de iões, afectam adversamente a qualidade e a quantidade da produção salivar. Estes medicamentos incluem os antidepressivos tricíclicos, sedativos e ansiolíticos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos (alfa e beta-bloqueadores, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina), agentes citotóxicos, anti-parkinsonianos e medicamentos anticonvulsivantes.[1, 27, 30]

Os medicamentos que mais frequentemente causam disfunção salivar são os que têm efeitos anticolinérgicos, uma vez que provocam a inibição dos receptores de acetilcolina muscarínicos nas células acinares. Isto impede o início da cascata de eventos fisiológicos que determina o movimento da água através das células acinares, no sistema ductal e, finalmente, na boca. [30]

Os antidepressivos estão entre os mais fortes inibidores da função salivar devido aos seus efeitos colaterais anticolinérgicos. Por exemplo, dois antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina e Dothiepin) induzem uma redução de mais do que 50% na estimulação salivar da glândula parótida e são responsáveis por mudanças significativas na composição salivar.[31] Estes efeitos devem-se, provavelmente, ao bloqueio dos receptores muscarínicos não-competitivos. Já os adrenérgicos alfa e beta podem causar alterações na

composição proteica da secreção salivar mas não parecem afectar a quantidade de fluido secretado.[32]

2.2- Doenças sistémicas - Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS) é a doença sistémica que causa mais frequentemente xerostomia no idoso, não estando a sua evolução, no entanto, directamente relacionada com o processo de envelhecimento.[2]

A SS é uma doença sistémica auto-imune debilitante associada à inflamação dos tecidos epiteliais, especialmente as glândulas exócrinas. [33] A SS ocorre em duas formas: primária e secundária. A SS primária envolve distúrbios da glândulas salivares e lacrimais, provocando uma diminuição da produção de saliva e lágrimas, respectivamente. Na SS secundária, os sintomas ocorrem associados a outras doenças auto-ímunes, nomeadamente artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiosite e arterite polinodosa.[2]

As prevalências relatadas para a SS primária variam entre 0,05% a 4,8% da população.[34, 35]. O diagnóstico mais comum é feito na idade adulta, mas a SS pode ocorrer em qualquer idade. Uma vez que o início da SS é frequentemente insidioso, o diagnóstico pode ser adiado por muitos anos. [36]

Na ausência de doença associada, a SS primária pode ser diagnosticada através de uma das duas formas seguintes:

- (1) presença de quaisquer quatro dos seis itens da Tabela 3, desde que o item IV (histopatologia) ou VI (sorologia) sejam positivos;
- (2) a presença de três dos quatro itens objectivos (itens III, IV, V, VI).

Já a SS secundária é diagnosticada em pacientes que sofram de uma das doenças auto-ímunes já anteriormente referidas e que respondam afirmativamente às questões do item I ou II da Tabela 3 ou que apresentem dois dos itens III, IV e V.[1, 37]

I. Sintomas oculares: Uma resposta positiva a pelo menos uma das seguintes questões:

- Já sentiu os olhos secos diariamente por mais de 3 meses?
- Tem uma sensação recorrente de areia ou cascalho nos olhos?
- Usa lágrimas artificiais mais de 3 vezes por dia?

II. Sintomas orais: Uma resposta positiva a pelo menos uma das seguintes questões:

- Teve sensação de boca seca diariamente por mais de 3 meses?
- Já teve recorrentemente ou persistentemente inchaço das glândulas salivares?
- Bebe frequentemente líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?

III. Sinais oculares: Evidência objetiva de envolvimento ocular definido como resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes:

- Teste de Schirmer I, realizado sem anestesia (≤ 5 mm em 5 minutos).
- Pontuação Rose Bengal ou outra pontuação corante ocular (≥ 4 , de acordo com o sistema de pontuação van Bijsterveld's).

IV. Histopatologia: nas glândulas salivares menores, presença de sialoadenite linfocítica focal, avaliada por um especialista em histopatologia.

V. envolvimento das glândulas salivares: evidência objectiva do envolvimento das glândulas salivares definido por um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos:

- Fluxo salivar total não estimulado ($\leq 1,5$ ml em 15 minutos)
- Sialografia da parótida mostrando a presença de sialectasias difusa (puntiformes, cavitárias ou padrão destrutivo), sem evidência de obstrução dos ductos maiores.
- Cintilografia salivar mostrando captação retardada, concentração reduzida, ou atraso na excreção de traçador.

VI. Auto-anticorpos: presença no soro dos auto-anticorpos seguinte:

Anticorpos a Ro (SSA) ou (SSB) La antígenos ou ambos.

Tabela 3- Síndrome de Sjögren: Classificação Europeia [1]

O inchaço das glândulas salivares major são o sintoma mais frequente na SS devido à hipofunção salivar, inflamação ductal e destruição acinar. Os meios auxiliares de diagnóstico de imagem (por exemplo, tomografia computadorizada) e biópsias aspirativas (por citologia e análises de citometria de fluxo) são muito úteis para estabelecer um diagnóstico da doença.[36]

A terapia eficaz exige uma abordagem multidisciplinar, incluindo médicos oftalmologistas, médicos dentistas, reumatologistas e outros médicos especialistas. É necessária uma monitorização repetida dos pacientes com SS de forma a diminuir o número e a gravidade das exacerbações, o que é fundamental para retardar o aparecimento da disfunção exócrina e permanente das glândulas.[1]

2.3 - Radioterapia da cabeça e do pescoço

A radioterapia é um componente comum do tratamento de cancros de cabeça e pescoço. Esta tem efeitos secundários prejudiciais e graves para a cavidade oral, incluindo a perda da função da glândula salivar e queixas persistentes de boca seca.[19, 38].

Os ácinos serosos são consideradas as células mais radiosensíveis, seguidas pelos ácinos mucosos. A intensidade das alterações degenerativas nas células acinares serosas aumenta com a dose e tempo de tratamento. Assim, baixas doses provocam necrose das células e altas doses provocam a sua apoptose.[39]

Após uma semana do início da irradiação, ou seja depois de o paciente ser sujeito a pelo menos 10 Grays (Gy), o declínio na produção de saliva é de 60% a 90%, [39] com recuperação posterior do tecido salivar somente se a dose total de radiação for inferior a 25 Gy.[40, 41]

Após uma dose elevada de radiação (normalmente maior que 60 Gy), as alterações degenerativas e atrofia das glândulas progridem podendo levar à fibrose dos tecidos. Radiações entre 23 e 25 Gy foram estabelecidas como o limite a partir do qual a destruição da glândula salivar é permanente. [41]

Após a primeira semana de radiação, os pacientes sentem a saliva mais viscosa, devido à perda de células serosas, seguindo-se a xerostomia.

Eventualmente, as células da mucosa também são afectadas, diminuindo o volume total de saliva produzida.[38]

Apesar dos trabalhos efectuados, ainda não há um tratamento eficaz para a disfunção salivar induzida pela radiação. No entanto, a modulação da intensidade da radioterapia, a realização de um planeamento tridimensional do tratamento e a divisão da radioterapia em pequenas doses poderá minimizar a exposição das glândulas salivares à radiação, poupando a função salivar e reduzindo a xerostomia.[40, 42] Além disto, o uso de um agente radioprotector, nomeadamente a amifostina, poderá fornecer citoprotecção para as glândulas salivares, permitindo reduzir a hipossalivação decorrente de processos de radioterapia da cabeça e do pescoço.[41]

2.4 – Gestão da xerostomia

A gestão da xerostomia deve começar pela identificação e análise da causa subjacente, embora isto nem sempre seja possível.

Os idosos com xerostomia devem realizar frequentes avaliações dentárias, de forma a permitir o diagnóstico precoce de possíveis complicações orais. Além disso, os pacientes devem ser incentivados a realizar um auto-exame oral diário que lhes permita aperceber-se de possíveis úlceras ou lesões na mucosa, cáries, etc.[43]

A prevenção da cárie dentária deve ser realizada com um meticoloso controlo da placa bacteriana, o que exige uma higiene oral adequada. Assim, os idosos devem ser instruídos a escovar os dentes pelo menos duas vezes ao dia, usando uma escova de cerdas macias e uma pasta fluoretada e pouco abrasiva. Além disso, recomenda-se o uso de suplementos de flúor (por exemplo em gel de aplicação tópica) com concentrações entre 0,4 a 1,25%. [44]

Os doentes devem ser advertidos contra o consumo de álcool e tabaco e aconselhados a adoptar uma dieta com baixo teor de açúcar, para controlo da cárie dentária.[1]

O uso da prótese durante a noite deve ser desencorajado. A higiene da prótese deve ser feita através de escovagem diária da mesma e utilização de higienizadores de prótese.[2] No caso de candidose, as próteses podem ser

limpas com uma solução de clorexidina a 0,2% durante a noite ou com um gel de clorexidina a 1% duas vezes por dia.[2] A candidose oral, como mencionado anteriormente, é uma complicação frequente da xerostomia e é comumente tratada com antifúngicos tópicos. Os colutórios, géis e pastilhas com clorhexidina são eficazes no tratamento da maioria das formas de candidose oral. Assim, a terapia antifúngica sistêmica (por exemplo, com fluconazol ou cetoconazol) deve ser reservada para casos de recidiva e em pacientes imunodeprimidos.[45]

A estimulação salivar é o tratamento preferido em pacientes com capacidade residual das glândulas salivares. Nestes pacientes, a secreção salivar pode ser aumentada através da utilização de estimulantes inespecíficos mecânicos e gustativos, como pastilhas e gomas sem açúcar. No entanto, estes estimulantes têm a sua eficácia limitada durante a noite, altura em que os sintomas de xerostomia são mais graves.[1, 2]

Finalmente, certos agentes farmacológicos podem ser usados para estimular a produção de saliva e produzir um efeito duradouro ao longo do dia. Entre estes incluem-se a pilocarpina e cevimelina, que já foram aprovados para uso em pacientes com xerostomia.[46]

2- ALTERAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES NO ENVELHECIMENTO

A literatura sobre alterações quantitativas das glândulas salivares devidas ao envelhecimento é limitada em número e as informações existentes provêm sobretudo de estudos *post mortem* sobre a glândula parótida[47], glândula sublingual[48], glândula labial[49], glândula submandibular [50, 51] e glândulas palatinas.[52] Estes estudos realizados sugerem que o processo de envelhecimento leva a uma diminuição do parênquima destas glândulas, o que, por consequência, conduz a um decréscimo do fluxo salivar.[48]

As glândulas salivares são facilmente acessíveis e bem caracterizadas, por isso constituem uma ferramenta útil para o estudo do processo de envelhecimento normal, através do estudo da sua capacidade de reserva e da sua função secretora.[53, 54]

Moreira *et al* [48] realizou um estudo *post mortem* analisando a glândula sublingual de 90 cadáveres de diferentes faixas etárias que, em vida, não tivessem padecido de nenhuma patologia que afectasse este órgão. O objectivo deste estudo era avaliar diferenças histomorfométricas associadas à idade em glândulas sublinguais humanas. Estes autores verificaram que o volume glandular diminuiu, em média, 33,78% à medida que a faixa etária dos grupos aumentava. Foi registada uma diminuição da densidade de volume (V_V) dos ácinos de 60,54%, e de 34,82% dos septos, sendo substituído em parte por um aumento de 58,82%, 551,22% e 2,783.33% na densidade de volume de ductos, estroma e tecido adiposo, respectivamente. Em termos absolutos, com o envelhecimento, o volume total (V_T) dos ácinos diminuiu 54,04% e o volume total dos septos diminuiu 34,84%. Em contraste, o volume total de ductos, de estroma e de tecido adiposo mostraram aumentos de 62,53%, 363,25% e 2,308.64%, respectivamente. Estes resultados demonstram que há uma redução volumétrica dos ácinos relacionada com a idade, com um concomitante aumento dos ductos e componentes estromais da glândula sublingual. Isto confirma as diferenças qualitativas morfológicas no envelhecimento descritas também por Azevedo *et al*. [53]

A perda de volume do componente acinar relacionada com a idade foi também encontrada em estudos que incidiram sobre outras glândulas salivares humanas. Assim, foi relatada uma perda de cerca de 32% na glândula parótida[47], 37% na submandibular[51], 28,5 a 49,3 % na labial [49, 55] e 48% nas glândulas palatinas.[52]

Seria de esperar que esta perda de tecido acinar tivesse implicações clínicas, incluindo uma diminuição da taxa de fluxo salivar. No entanto, em nenhum dos estudos já referidos ou em estudos funcionais [13, 54, 56, 57] foi possível afirmar com certeza que existe uma diminuição efectiva do fluxo salivar directamente relacionada com o envelhecimento. Segundo vários autores, a função das glândulas salivares e a sua capacidade de produção de saliva mantém-se estável durante o envelhecimento.[1, 3, 4]

Assim, o comumente chamado “processo de envelhecimento normal”, por si só, não parece ser responsável pela diminuição funcional destas glândulas.[14] Os casos de disfunção salivar e xerostomia foram essencialmente relacionadas com problemas médicos, polimedicação, radioterapia da cabeça e pescoço e síndrome de Sjögren.[1]

A hipótese que poderá explicar a estabilidade do fluxo salivar com o aumento da idade é a existência de uma reserva secretora para preservar a função, apesar da já comprovada perda de células acinares durante o processo de envelhecimento.[5, 54]

Ghezzi *et al* testou esta capacidade de reserva das glândulas salivares major comparando a resposta a um anti-sialogogo (glicopirrolato) de um grupo de adultos jovens (20-38 anos) com um grupo de idosos (60-77 anos).[5] Verificou-se que, quando administrado o referido medicamento a ambos os grupos, a função salivar foi claramente mais afectada em pessoas idosas, com uma ocorrência de hipossalivação mais rápida e mais acentuada. Estes resultados apoiam a hipótese da reserva da função secretora salivar acima referida.[5]

No estudo de Moreira *et al* [48] foi demonstrado que, devido ao envelhecimento, o componente acinar atrofiado da glândula sublingual é parcialmente substituído por tecidos finos, especialmente tecido adiposo. O aumento de volume de tecido adiposo nas glândulas salivares como consequência do envelhecimento foi também registado em estudos envolvendo

as glândulas parótida [47], submandibular [51], labial [56] e glândulas palatinas[52], tendo sido observado um aumento de 44%, 252,4%, 2.768% e 130%, para as respectivas glândulas.

Também Azevedo *et al.*[53] encontraram uma correlação significativa entre a acumulação de tecido adiposo e o aumento da idade. Estes autores consideram que o processo de substituição do tecido acinar por tecido adiposo devido ao envelhecimento representa um dos mais importantes eventos de substituição de parênquima.

Moreira *et al* [48] verificaram que o volume total de estroma na glândula sublingual aumentava com a idade. No entanto, este aumento não era suficiente para compensar a perda de volume total do componente acinar, o que, provavelmente, explicará a diminuição do volume da glândula durante o processo de envelhecimento.[51] Este facto é fortemente apoiado pela impressão visual das glândulas, já que se observou que os volumes das glândulas de indivíduos mais jovens eram maiores do que aqueles encontrados em indivíduos mais velhos.

Mais uma vez, estudos incidentes sobre as restantes glândulas salivares mostraram também um aumento do volume de estroma com o envelhecimento: glândula parótida[47], submandibular[51], labial [49, 55] e glândulas palatinas[52].

Moreira *et al* [48] verificou um declínio da densidade de volume dos septos, declínio este que se poderá explicar pela substituição deste tecido por tecido conjuntivo e tecido adiposo nos lobos da glândula. Essa substituição, por vezes, preenche os lobos da glândula, sem respeitar os limites dos septos, incluindo estes e unificando os lobos. [48]

O volume do componente ductal aumenta com a idade provavelmente devido a um aumento dos ductos como estruturas individuais. Este fenómeno parece representar o estágio final da atrofia acinar.[47, 50] Em estudos realizados sobre o efeito do envelhecimento sobre a glândula parótida[47], submandibular[51], labial[49] e glândulas palatinas[52] foi encontrado um aumento de volume dos ductos de cerca de 2,9%, 26%, 21,1% e 177%, respectivamente.

Com base na similaridade dos resultados encontrados nos vários estudos revistos, pode afirmar-se que o processo biológico de envelhecimento

em todas as glândulas salivares humanas é marcado pela atrofia progressiva e/ou desaparecimento dos ácinos sendo este acompanhado pela substituição do tecido acinar por tecido adiposo e tecido conjuntivo fibroso . No entanto, esta atrofia não aparenta ter efeitos claros na redução do fluxo salivar em indivíduos idosos, o que se poderá explicar pela hipótese da existência de uma reserva funcional destas glândulas.[5, 54].

3- ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO SALIVAR NO ENVELHECIMENTO

A saliva contém um conjunto amplo e diverso de componentes que desempenham funções múltiplas, tais como gosto, lubrificação e digestão, manutenção da integridade da mucosa, tampão de pH, mineralização dos dentes e manutenção da saúde oral em geral, interagindo com um conjunto complexo de microbiota oral.[7]

As alterações na expressão dos componentes salivares alteram as propriedades funcionais normais da saliva. Consequentemente, a facilidade de recolha da saliva e a possibilidade de realização de procedimentos não-invasivos tornam-na um fluido ideal de diagnóstico para monitorizar a saúde oral e sistémica. Estudos recentes revelaram diferenças significativas da composição da saliva relacionadas com a idade.[7, 8, 10]

Uma das principais funções da saliva é a protecção imunológica do tracto gastrointestinal. Segundo vários estudos, as proteínas salivares responsáveis por esta função estão aumentadas na saliva de indivíduos mais velhos, nomeadamente os níveis de IgA, IgM, lactoferrina, lisozima e histatinas. [7, 8]

A IgA e IgM agem como a primeira linha de defesa contra patógenos que colonizam ou invadem as superfícies das mucosas. Uma elevada quantidade de IgAs permite a aglutinação de bactérias, neutralização de vírus, etc.[58] A lactoferrina, lisozima e histatinas protegem a cavidade oral, limitando o crescimento das bactérias ou eliminando-as directamente.[7] O aumento destas proteínas poderá ocorrer em resposta a alterações da microbiota oral no envelhecimento, conduzindo a uma mudança na resposta imune do hospedeiro.[7]

Antibudi *et al* [7] verificaram também que, com o envelhecimento, ocorre uma diminuição moderada, mas significativa da expressão da anidrase carbónica VI (CA VI). Esta é responsável pela manutenção da homeostase do pH na cavidade oral e no tracto digestivo superior. Esta enzima é armazenada nos grânulos de secreção das células acinares da glândula parótida, e a sua secreção na saliva segue um ciclo circadiano.[59] A CA VI desempenha um papel importante na prevenção da cárie [60] e de úlceras do tracto gastrointestinal superior,[59] catalisando a conversão de bicarbonato salivar e iões de hidrogénio, libertados pelos agentes patogénicos, em dióxido de

carbono e água.[61] Assim sendo, a diminuição da expressão da CA VI na saliva dos idosos poderá aumentar a susceptibilidade a lesões de cárie nesta faixa etária.[60]

3.1 - Alterações quantitativas de cortisol e α -amilase na saliva do idoso

O cortisol e a α -amilase são também componentes salivares cujos níveis se alteram com a idade.[11]

O cortisol é uma hormona corticosteróide produzida pela glândula supra-renal que está envolvida na resposta ao stress. É também responsável pelo aumento da pressão arterial e dos níveis de açúcar do sangue e pela supressão do sistema imune.[62]

Esta hormona promove a degradação proteica, a lipólise, a gluconeogénese, a síntese de leptina e a diferenciação dos adipócitos; inibe a síntese proteica e a utilização da glicose. Assim, antagoniza algumas das acções da insulina, e é fulcral no período de jejum. Como inibe a síntese e promove a degradação proteica, diminui a massa muscular e a matriz conjuntiva.[62]

Conforme referido anteriormente, o envelhecimento está associado a alterações no sistema imune. O stress psicológico, através da activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), eleva intensamente os níveis de glicocorticóides que alteram o sistema imunológico. Durante o stress, os glicocorticóides podem suprimir vários componentes celulares do sistema imune. Isto é particularmente importante na população idosa, que apresenta uma maior vulnerabilidade às infecções como consequência da imunossenescência.[9]

Estudos demonstram que idosos sob stress apresentam uma importante redução da proliferação de linfócitos T *in vitro* e uma fraca resposta à vacinação [63]. Ou seja, apresentam uma resposta imune diminuída. Essas alterações foram associadas a um aumento dos níveis de cortisol salivar, o que sugere que as alterações neuroendócrinas no envelhecimento estão associadas a uma disfunção na activação do eixo HPA.[63]

Alguns trabalhos de investigação revelaram que os valores de cortisol matinal e nocturno são significativamente maiores nas mulheres do que nos

homens. Em ambos os sexos verificou-se que o aumento da idade está associado a valores de cortisol mais altos, sendo, porém, estes resultados mais consistentes quando a comparação entre grupos etários é feita exclusivamente entre os valores de cortisol nocturno.[11, 64, 65]

Este aumento de cortisol salivar poderá estar associado a uma diminuição de efectividade de resposta dos idosos a situações de stress. Assim, isto leva a que, nos idosos, haja uma maior depressão do sistema imune em situações de stress do que nos jovens, o que os torna mais susceptíveis a infecções. Este facto é ainda agravado pela imunossenescência resultante do processo de envelhecimento.[64]

O aumento do cortisol no idoso é também responsável por uma diminuição dos RNAs mensageiros que codificam o receptor da serotonina (a nível do hipocampo), levando por isso a uma diminuição do número destes receptores. Esses efeitos combinados vão contribuir para a diminuição dos níveis cerebrais de serotonina, factor típico de patologias depressivas, tão frequentes na população geriátrica.[66]

As α -amilases são enzimas hidrolíticas que transformam o amido em maltoses e dextrinas. No corpo humano as α -amilases são produzidas em diferentes órgãos: enquanto que a amilase pancreática é produzida pelo pâncreas e libertada no tracto intestinal, a amilase salivar é sintetizada nas glândulas salivares e secretada na saliva.[67]

Tal como o cortisol, a α -amilase tem sido estudada como um marcador salivar de stress. Ehlert *et al* [68] sugeriram que a α -amilase salivar pode ser um indicador indirecto do sistema simpático, não estando necessariamente associado à liberação de catecolaminas periféricas.[68]

Inúmeros estudos demonstram que os níveis de α -amilase, tal como os de cortisol, aumentam sob condições de stress físico e psicológico.[67, 69] Vários estudos que visavam a comparação da concentração de α -amilase segregada em indivíduos de diferentes faixas etárias em situações de stress e em situações de não-stress revelaram um aumento dos valores de α -amilase tanto nos indivíduos mais velhos como nos mais jovens. No entanto, o aumento foi mais elevado nos indivíduos de mais idade.[69, 70]

Os efeitos do aumento da α -amilase salivar no idoso não estão ainda completamente esclarecidos, mas pensa-se que poderão também estar relacionados com a resposta dos idosos a situações de stress.[70]

CONCLUSÕES

O processo de envelhecimento reflecte-se também ao nível salivar, causando alterações a nível qualitativo e quantitativo.

A xerostomia e hipossalivação são problemas muito frequentes na população idosa e podem produzir graves efeitos negativos sobre a qualidade de vida do idoso, uma vez que afectam os seus hábitos alimentares, estado nutricional, fala e tolerância à prótese dentária.

Além disto, a hipossalivação leva a um aumento do risco de infecção oral, nomeadamente candidoses e mucosites, assim como a um aumento da susceptibilidade à cárie dentária e do risco de doença periodontal e de perda dentária. A mucosa fica também mais sujeita a possíveis traumas, nomeadamente devido ao uso de prótese dentária, muito frequente nesta população.

As causas da diminuição do fluxo salivar na população geriátrica são variadas. Nos estudos revistos as causas apontadas como principais são a polimedicação, presença de doenças sistémicas que envolvam a redução a produção de saliva e a radioterapia da cabeça do pescoço.

A maioria dos idosos estão polimedicados e muitos dos medicamentos que tomam diariamente causam xerostomia ou possuem um efeito colateral de disfunção das glândulas salivares. Os medicamentos com efeitos anti-colinérgicos, nomeadamente antidepressivos tricíclicos, sedativos e ansiolíticos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos, agentes citotóxicos, anti-parkinsonianos e anticonvulsivantes, são os que mais afectam a qualidade a quantidade de produção de saliva.

A doença sistémica directamente causadora de xerostomia que mais afecta a população idosa é a Síndrome de Sjögren, primária ou secundária. No caso de suspeita desta doença, deve ser feita uma avaliação exaustiva usando vários meios de diagnóstico de forma a obter um diagnóstico preciso.

A radioterapia para tratamento de cancros da cabeça e do pescoço constitui a terceira principal causa de xerostomia no idoso. Esta tem efeitos secundários prejudiciais e graves para a cavidade oral, incluindo perda de função da glândula salivar e queixas persistentes de xerostomia. Isto deve-se ao facto de as células acinares serem células muito radiosensíveis.

Os idosos com xerostomia devem consultar frequentemente o médico dentista de forma a prevenir o aparecimento e progressão das complicações orais subjacentes. Além disto, devem ser encorajados para a realização de uma higiene oral diária extremamente cuidada e para o uso de suplementos de flúor.

Um dos objectivos deste trabalho prendia-se com a análise de uma possível relação entre a diminuição do fluxo salivar no idoso e o processo de envelhecimento normal. Vários estudos revelam que, com o processo biológico de envelhecimento, ocorre uma diminuição do volume das glândulas salivares. Assim, em todas glândulas salivares humanas se verifica uma atrofia progressiva e/ou desaparecimento dos ácinos sendo o tecido acinar substituído por tecido adiposo e tecido conjuntivo fibroso .

No entanto, esta atrofia não aparenta ter efeitos claros na redução do fluxo salivar em indivíduos idosos, o que se poderá explicar pela hipótese da existência de uma reserva funcional destas glândulas que permite manter a taxa de fluido salivar estável com o aumento da idade. Assim se conclui que o processo biológico de envelhecimento, por si só, não aparenta conduzir à diminuição da taxa de fluxo salivar.

Verificou-se que o processo de envelhecimento altera a composição da saliva. Este fluído contém variados componentes responsáveis por funções múltiplas, tais como gosto, lubrificação e digestão, manutenção da integridade da mucosa, tampão de pH, mineralização dos dentes e manutenção da saúde oral. Assim, as alterações na expressão dos seus componentes modificam as propriedades funcionais da saliva.

Uma das principais alterações encontradas diz respeito a proteínas e enzimas salivares responsáveis pela protecção imunológica do tracto gastrointestinal superior. Quando comparada a saliva de adultos com a de idosos foram encontrados níveis mais elevados em idosos de IgA e IgM, lactoferrina, lisozima e histatinas, que são proteínas salivares que agem na primeira linha de defesa contra agentes patogénicos que colonizam ou invadem as superfícies dentárias e as superfícies mucosas do tracto gastrointestinal superior.

Outros componentes salivares que apresentam os seus níveis alterados na saliva do idoso são o cortisol e a α -amilase. Ambos são considerados marcadores salivares de stress. Estudos realizados revelaram que, quando sujeitos a situações de stress, os níveis de cortisol e de α -amilase aumentam mais na saliva do idoso que na saliva de indivíduos mais jovens.

Estudos revelaram que os idosos sob stress apresentam uma resposta imune diminuída. Essas alterações foram associadas a um aumento dos níveis de cortisol salivar. Isto leva a que, nos idosos, haja uma maior depressão do sistema imune em situações de stress do que nos jovens, o que os torna mais susceptíveis a infecções. Este facto é ainda agravado pela imunossenescência resultante do processo de envelhecimento.

O aumento do cortisol é também responsável por uma diminuição do número dos receptores de serotonina e, conseqüentemente, pela diminuição dos níveis cerebrais deste neurotransmissor, o que constitui um factor típico de estados de depressão, muito frequentes na população geriátrica.

As implicações do aumento da α -amilase salivar na saúde mental e/ou física dos idosos não estão ainda esclarecidas, sendo necessários mais estudos para perceber esta relação.

Em conclusão, existem alterações significativas durante o envelhecimento salivar. Certos processos biológicos que conduzem a tais alterações ainda não estão bem esclarecidos. Assim, é necessário um conhecimento mais detalhado para se poder ir de encontro a essas alterações, de forma a garantir uma boa saúde oral no idoso e, conseqüentemente, melhorar a sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador científico, Professor Doutor João Rodruigues, por toda a disponibilidade, dedicação, apoio, estímulo e entusiasmo com que me acompanhou ao longo de toda a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas e amigos: Márcia Dias, João Catela, Joana Proença e Márcia Sofia Martins, por toda a prontidão, ajuda e apoio que reconheço como provas de verdadeira amizade.

Por último, agradeço à minha família, em especial aos meus pais e irmãos, e ao Rafael pelo amor, confiança e apoio incondicionais.

BIBLIOGRAFIA

1. Ship, J.A., S.R. Pillemer, and B.J. Baum, *Xerostomia and the geriatric patient*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(3): p. 535-43.
2. Gupta, A., J.B. Epstein, and H. Sroussi, *Hyposalivation in elderly patients*. J Can Dent Assoc, 2006. **72**(9): p. 841-6.
3. Gerdin, E.W., et al., *Impact of dry mouth conditions on oral health-related quality of life in older people*. Gerodontology, 2005. **22**(4): p. 219-26.
4. Turner, M.D. and J.A. Ship, *Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people*. J Am Dent Assoc, 2007. **138** **Suppl**: p. 15S-20S.
5. Ghezzi, E.M. and J.A. Ship, *Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands*. J Dent Res, 2003. **82**(10): p. 844-8.
6. Srivastava, A., et al., *Age and gender related differences in human parotid gland gene expression*. Arch Oral Biol, 2008. **53**(11): p. 1058-70.
7. Ambatipudi, K.S., Lu, B., et al, *Quantitative Analysis of Age Specific Variation in the Abundance of Human Female Parotid Salivary Proteins*. Journal of Proteome Research, 2009. **8**: p. 5093-5102.
8. Fleissig, Y., et al., *Comparative proteomic analysis of human oral fluids according to gender and age*. Oral Dis, 2010. **16**(8): p. 831-8.
9. Soares, A.J., Alves, M.G., *Cortisol como variável em psicologia da saúde*. Psic., Saúde & Doenças, 2006. **7**(2): p. 165-177.
10. Strahler, J., et al., *Aging diurnal rhythms and chronic stress: Distinct alteration of diurnal rhythmicity of salivary alpha-amylase and cortisol*. Biol Psychol, 2010. **84**(2): p. 248-56.
11. Gerritsen, L., et al., *Salivary cortisol, APOE-epsilon4 allele and cognitive decline in a prospective study of older persons*. Neurobiol Aging, 2011. **32**(9): p. 1615-25.
12. Ship, J.A., et al., *Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth*. J Oral Rehabil, 2007. **34**(10): p. 724-32.
13. Vissink, A., F.K. Spijkervet, and A. Van Nieuw Amerongen, *Aging and saliva: a review of the literature*. Spec Care Dentist, 1996. **16**(3): p. 95-103.
14. Cassolato, S.F. and R.S. Turnbull, *Xerostomia: clinical aspects and treatment*. Gerodontology, 2003. **20**(2): p. 64-77.

15. Atkinson, J.C. and A.J. Wu, *Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment*. J Am Dent Assoc, 1994. **125**(4): p. 409-16.
16. Navazesh, M., C. Christensen, and V. Brightman, *Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction*. J Dent Res, 1992. **71**(7): p. 1363-9.
17. Lundstrom, I.M. and F.D. Lindstrom, *Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(6): p. 725-31.
18. Soto-Rojas, A.E., et al., *Oral candidiasis and Sjogren's syndrome*. J Rheumatol, 1998. **25**(5): p. 911-5.
19. Scully, C., Felix, D.H. , *Oral medicine - update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation*. Br Dent J, 2005. **199**(7): p. 423-427.
20. Dawes, C., *Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man*. J Dent Res, 1987. **66 Spec No**: p. 648-53.
21. Dawes, C., *How much saliva is enough for avoidance of xerostomia?* Caries Res, 2004. **38** p. 236-40.
22. Dodds, M.W., Johnson D.A., Yeh, C.K. , *Health benefits of saliva: a review*. J Dent Res, 2005. **33**: p. 223-33.
23. Streckfus, C.F., *Salivary function and hypertension: a review of the literature and a case report*. J Am Dent Assoc, 1995. **126**(7): p. 1012-7.
24. Scully, C., *Drug effects on salivary glands: dry mouth*. Oral Dis, 2003. **9**(4): p. 165-76.
25. Baum, B.J., *Research on aging and oral health: an assessment of current status and future needs*. Spec Care Dentist, 1981. **1**(4): p. 156-65.
26. Smith, R.C., Burtner A.P. , *Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs*. Special Care in Dentistry, 1994. **14**: p. 96-102.
27. Sreebny, L.M., Schwartz, S.S., *A reference guide to drugs and dry mouth-2nd edition*. Gerodontology, 1997. **14**: p. 33-47.
28. Chrischilles, E.A., Foley, D.J., Wallace, R.B. et al., *Use of medications by persons 65 and over: Data from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*. J Gerontol 1992. **47**: p. 137-144.

29. Narhi, T.O., *Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly*. J Dent Res, 1994. **73**(1): p. 20-5.
30. Loesche, W.J., et al., *Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups*. J Am Geriatr Soc, 1995. **43**(4): p. 401-7.
31. Hunter, K.D. and W.S. Wilson, *The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva*. Arch Oral Biol, 1995. **40**(11): p. 983-9.
32. Nederfors, T., et al., *Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion*. J Dent Res, 1994. **73**(1): p. 5-10.
33. Tapinos, N.I., et al., *Sjogren's syndrome. Autoimmune epithelitis*. Adv Exp Med Biol, 1999. **455**: p. 127-34.
34. Tomsic, M. and B. Rozman, *Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact--comment on the article by Thomas et al*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(7): p. 685-6.
35. Thomas, E., et al., *Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact*. Br J Rheumatol, 1998. **37**(10): p. 1069-76.
36. Anaya, J.M. and N. Talal, *Sjogren's syndrome comes of age*. Semin Arthritis Rheum, 1999. **28**(6): p. 355-9.
37. Vitali, C., et al., *Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome*. Ann Rheum Dis, 1996. **55**(2): p. 116-21.
38. Henson, B.S., et al., *Two-year longitudinal study of parotid salivary flow rates in head and neck cancer patients receiving unilateral neck parotid-sparing radiotherapy treatment*. Oral Oncol, 1999. **35**(3): p. 234-41.
39. Ship, J.A., et al., *Parotid sparing study in head and neck cancer patients receiving bilateral radiation therapy: one-year results*. J Dent Res, 1997. **76**(3): p. 807-13.
40. Eisbruch, A., et al., *Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(3): p. 577-87.

41. Hensley, M.L., et al., *American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants*. J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3333-55.
42. Chambers, M.S., et al., *Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management*. Head Neck, 2004. **26**(9): p. 796-807.
43. Fox, P.C., *Management of dry mouth*. Dent Clin North Am, 1997. **41**(4): p. 863-75.
44. Epstein, J.B. and P. Stevenson-Moore, *Dental care of patients who receive head and neck radiation therapy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996. **81**(5): p. 506-7.
45. Shay, K., M.R. Truhlar, and R.P. Renner, *Oropharyngeal candidosis in the older patient*. J Am Geriatr Soc, 1997. **45**(7): p. 863-70.
46. Gorsky, M., et al., *The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. **97**(2): p. 190-5.
47. Scott, J., E.A. Flower, and J. Burns, *A quantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age*. J Oral Pathol, 1987. **16**(10): p. 505-10.
48. Moreira, R.M., et al., *Quantitive age-related difference in human sublingual gland*. Archives of Oral Biology 2006. **51**: p. 990-996.
49. Vered, M., et al., *Age-related histomorphometric changes in labial salivary glands with special reference to the acinar component*. Exp Gerontol, 2000. **35**(8): p. 1075-84.
50. Scott, J., *Age, sex and contralateral differences in the volumes of human submandibular salivary glands*. Arch Oral Biol, 1975. **20**(12): p. 885-7.
51. Scott, J., *Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands*. Arch Oral Biol, 1977. **22**(3): p. 221-7.
52. Dayan, D., et al., *Aging of human palatal salivary glands: a histomorphometric study*. Exp Gerontol, 2000. **35**(1): p. 85-93.
53. Azevedo, L.R., et al., *Age-related changes in human sublingual glands: a post mortem study*. Arch Oral Biol, 2005. **50**(6): p. 565-74.
54. Baum, B.J., J.A. Ship, and A.J. Wu, *Salivary gland function and aging: a model for studying the interaction of aging and systemic disease*. Crit Rev Oral Biol Med, 1992. **4**(1): p. 53-64.

55. Drummond, J.R. and D.M. Chisholm, *A qualitative and quantitative study of the ageing human labial salivary glands*. Arch Oral Biol, 1984. **29**(2): p. 151-5.
56. Ship, J.A., Baum, B.J. , *Is reduced salivary flow normal in old people?* Lancet, 1990. **336**: p. 1507.
57. Kim, S.K., Allen, E.D. , *Structural and functional changes in salivary glands during aging*. Microsc Res Tech, 1994. **28**: p. 243-53.
58. McNabb, P.C., Tomasi, T. B., *Host defense mechanisms at mucosalsurfaces*. Annu. Rev. Microbiol., 1981. **35**: p. 477-496.
59. Parkkila, S.P., A. K.; Lehtola, J.; Reinila, A.; Sodervik, H. J.;Rajaniemi, H. and M. Rannisto, *Salivary carbonic anhydrase protects gastroesophageal mucosa from acid injury*. Dig. Dis. Sci., 1997. **42**(5): p. 1013-1019.
60. Kivela, J., et al., *Salivary carbonic anhydrase isoenzyme VI*. J Physiol, 1999. **520 Pt 2**: p. 315-20.
61. Leinonen, J., et al., *Salivary carbonic anhydrase isoenzyme VI is located in the human enamel pellicle*. Caries Res, 1999. **33**(3): p. 185-90.
62. Ellenbogen, M.A., et al., *Stress and selective attention: the interplay of mood, cortisol levels, and emotional information processing*. Psychophysiology, 2002. **39**(6): p. 723-32.
63. Halbreich, U., Asnis, G. Zumoff, B., et al. , *Effect of age and sex on cortisol secretion in depressives and normals*. Psychiatr.Res, 1984. **13**: p. 221-229.
64. Larsson, C.A., et al., *Salivary cortisol differs with age and sex and shows inverse associations with WHR in Swedish women: a cross-sectional study*. BMC Endocr Disord, 2009. **9**: p. 16.
65. Van Cauter, E., Leproult R., Kupfer, D.J. , *Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**: p. 2468-2473.
66. Pariante, C.M. and A.H. Miller, *Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(5): p. 391-404.
67. Nater, U.M., et al., *Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity -- associations with adrenergic activity*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(1): p. 49-58.

68. Ehlert, U., et al., *Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 5130-3.
69. Nater, U.M. and N. Rohleder, *Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(4): p. 486-96.
70. Almela, M., et al., *Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: The impact of age*. Biol Psychol, 2011. **87**(3): p. 421-9.