



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A DOENÇA PERIODONTAL EM ATLETAS DE COMPETIÇÃO E
DE ALTA COMPETIÇÃO: CONSEQUÊNCIAS**

Trabalho submetido por
Laura Alexandre Fernandes Dias
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A DOENÇA PERIODONTAL EM ATLETAS DE COMPETIÇÃO E DE ALTA COMPETIÇÃO: CONSEQUÊNCIAS

Trabalho submetido por
Laura Alexandre Fernandes Dias
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Claire Marie Ferret Nunes Harrington Sena

e coorientado por
Prof. Doutora Catarina Afonso Godinho

outubro de 2020

“Da minha aldeia vejo quanto da terra se pode ver no Universo...

Por isso a minha aldeia é tão grande como outra terra qualquer

Porque eu sou do tamanho do que vejo

E não, do tamanho da minha altura...

Nas cidades a vida é mais pequena

Que aqui na minha casa no cimo deste outeiro.

Na cidade as grandes casas fecham a vista à chave,

Escondem o horizonte, empurram o nosso olhar para longe de todo o céu,

Tornam-nos pequenos porque nos tiram o que os nossos olhos nos podem dar,

E tornam-nos pobres porque a nossa única riqueza é ver.”

Alberto Caeiro

Para si, Avô António.

AGRADECIMENTO

À minha querida orientadora, Prof. Doutora Véronique Sena, que tem o dom de ensinar e orientar, gostaria de agradecer todo o apoio, todas as palavras e todos os conselhos. Irei levá-los pela vida fora. Sem si este projeto não teria sido possível.

À minha coorientadora, Prof. Doutora Catarina Godinho, obrigada por toda a disponibilidade, dedicação, motivação e palavras amigas que me transmitiu. Só tenho a agradecer-lhe.

À Cátia Capelas, minha parceira nesta grande aventura, um gigante obrigada. Foste uma peça essencial. Obrigada por todas as palavras de conforto, toda ajuda, todo o companheirismo, mas principalmente pela amizade. Juntas na luta do início ao fim, será sempre o lema.

Aos meus pais, queria agradecer do fundo do meu coração todo o amor. Tenho-vos como exemplo em tudo e tudo o que faço é por vocês e para vocês. Serei sempre a vossa menina e vocês serão sempre a razão da minha vida.

Ao meu amor, Leonardo, só tenho a agradecer todo o amor, amizade e cumplicidade. Conseguiste tornar esta aventura ainda mais bonita. Que venham as próximas e infinitas, nas quais caminharemos sempre lado a lado.

À minha família, avós, tios e primos, um agradecimento muito especial, pelos valores e exemplos que me deram. Serão sempre o meu refúgio.

À família do Leonardo, também minha, muito obrigada por me terem sempre recebido como vossa e por me terem apoiado nesta grande caminhada.

Às minhas amigas de sempre, Abissa Sanó, Adriana Mateus, Ana Catarina e Raquel Martins, o meu profundo obrigada pela longa amizade que nos une. Tenho-vos sempre no coração.

Por fim, quero agradecer ao meu muito querido Avô António todo o amor, dedicação e preocupação que teve comigo. Esta minha conquista também foi sua. Embora não possa estar consigo, o avô sabe que, um dia, lhe darei todos os abraços e beijinhos que tenho guardados para si. Resta-me dizer-lhe que o amor que tenho por si não cabe no meu coração. Obrigada por olhar sempre por nós.

RESUMO

Qualquer atleta de competição ou alta competição, para atingir o mais alto nível, necessita de ter uma boa saúde em geral. Dadas as características do grupo a que fazem parte, o risco de desenvolvimento de problemas de saúde oral é maior. Desta forma, necessitam de uma especial atenção no diagnóstico precoce, motivação, prevenção e planeamento de procedimentos por parte do médico dentista. Contudo, o reconhecimento da saúde oral, enquanto fator determinante na obtenção dos resultados desportivos pretendidos, é muitas das vezes menosprezado.

A doença periodontal, condição infecto-inflamatória que afeta os tecidos periodontais, leva a um processo inflamatório, cujos biomarcadores pró-inflamatórios são semelhantes aos associados à lesão muscular. Como acontece noutras condições sistémicas, é plausível assumir que as repercussões sistémicas geradas pela doença periodontal possam afetar negativamente a aptidão física dos atletas de competição e alta competição e vice-versa.

Esta associação entre a doença periodontal e performance dos atletas tem sido descrita e estudada ao longo dos últimos anos, porém, os resultados obtidos e as conclusões tiradas ainda são escassos e pouco elucidativos.

Neste sentido, mais estudos serão necessários para se estabelecer uma eventual associação entre a doença periodontal e o seu impacto no atleta, para uma melhor compreensão dos possíveis mecanismos biológicos através dos quais esta ocorre e para sensibilizar a comunidade desportiva e médico-dentária relativamente ao impacto que a doença periodontal pode ter nesta população.

Palavras Chave: Atletas de competição, Saúde oral; Doença periodontal; Biomarcadores salivares.

ABSTRACT

Any competition or high competition athlete, to reach the highest level, needs to have general good health. Considering the characteristics of the group to which they belong, the risk of developing oral health problems is higher. Therefore, they need special attention in the early diagnosis, motivation, prevention and planning of procedures by the dentist. However, the recognition of oral health, as a determining factor in obtaining the desired sports results, is often neglected.

Periodontal disease, an infectious-inflammatory condition that affects periodontal tissues, leads to an inflammatory process, whose pro-inflammatory biomarkers similar to those associated with muscle injury. As in other systemic conditions, it is plausible to assume that the systemic repercussions generated by periodontal disease may negatively affect the physical fitness of competitive and high competition athletes and vice versa.

This association between periodontal disease and athletes' performance has been described and studied over the last few years. However, the results obtained, and the conclusions drawn are still scarce and little elucidative.

Further studies will be needed to establish a possible association between periodontal disease and its impact on the athlete, for a better understanding of the possible biological mechanisms through which it occurs and to sensitize the sports and medical-dental community regarding the impact that periodontal disease can have in this population.

Key words: Elite athletes, Oral health; Periodontal disease; Salivary biomarkers.

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	13
DESENVOLVIMENTO	15
1. Doença Periodontal.....	15
1.1 Periodonto	15
1.2 Doença Periodontal	15
1.1.1 Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares ..	16
1.1.2 Epidemiologia.....	19
1.1.3 Etiopatogénese.....	19
1.1.4 Alterações histopatológicas	22
1.1.5 Diagnóstico	23
1.1.5.1 Parâmetros clínicos.....	23
1.1.6 Tratamento Periodontal	24
1.1.7 Prevenção da Doença Periodontal	25
2. A Saliva.....	25
2.1 A Saliva como Meio de Diagnóstico.....	26
2.1.1 Vantagens da saliva como meio de diagnóstico	27
2.1.2 Limitações da saliva como meio de diagnóstico	28
3. Biomarcadores salivares	30
3.1 Classificação dos biomarcadores.....	31
3.2 Biomarcadores Salivares e a Doença Periodontal	34
3.3 Biomarcadores Salivares e o Atleta.....	38
1 Imunoglobulina A secretora (sIgA).....	39
2 Alfa- Amilase Salivar (sAA).....	39
3 Cortisol e Testosterona	40
4. A saúde oral dos atletas.....	41
4.1 Relação entre a doença periodontal e o atleta	45
CONCLUSÃO.....	51
BIBLIOGRAFIA.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do periodonto: C: Cimento Radicular, G: Gengiva, LP: Ligamento Periodontal e OA: Osso Alveolar. Adaptado de Lindhe e Lang, 2015, pag.3.	15
Figura 2- Saúde periodontal e doença em função da microflora oral e resposta imune do hospedeiro. Adaptado de Roberts e Daryeau, 2015.....	20
Figura 3- Diagrama ilustrativo de uma bolsa periodontal, esclarecendo os conceitos de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção periodontal. Adaptado de Preshaw et al., 2012.	23
Figura 4- Resposta inflamatória e consequências nas células musculares após lesão muscular aguda. Adaptado de Philippou et al., (2012).....	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação resumida das doenças e condições periodontais e peri-implantares de 2017. Adaptado de Dietrich et al., 2019.....	17
Tabela 2- Classificação dos estádios de periodontite. Adaptado de Dietrich et al., 2019 e Tonetti et al., 2018.....	18
Tabela 3- Classificação dos graus de periodontite. Adaptado de Dietrich et al., 2019 e Tonetti et al., 2018.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP – Academia Americana de Periodontologia

ADHS – *Adult Dental Health Survey*

ASD – Academia para a Medicina dentária desportiva

AVG – Aumento do volume gengival

BBB – *blood-brain barrier*

BSB – *blood-saliva barrier*

C – Cimento Radicular

DP – Doença Periodontal

EA4SD – Associação Europeia para a Medicina Dentária Desportiva

ECOSEP – Colégio Europeu dos Médicos do Desporto e Exercício

EFP – Federação Europeia de Periodontologia

FCG – Fluido Crevicular Gengival

G – Gengiva

Hb – Hemoglobina

HS – Hemorragia à sondagem

IG – Índice Gengival

IgG – Imunoglobulinas G

IgM – Imunoglobulinas M

IL-1 β – Interleucina-1Beta

IL-6 – Interleucina-6

INSEP – Instituto Nacional de Desporto, Especialização e Desempenho

IP – Índice de Placa

LP – Ligamento Periodontal

LPS – Lipopolissacáridos

MIP-1 α – Proteína Inflamatória de Macrófago-1alfa

MMP-8 – Metaloproteinase-8 da Matriz

MMP-9 – Metaloproteinase-9 da Matriz

MMPs – Metaloproteinases da matriz

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

NIH – *National Institutes of Health*

NIP – Nível clínico de inserção periodontal

OA – Osso alveolar

OMS – Organização Mundial de Saúde

PGE2 – Prostaglandinas E2

PMNs – Neutrófilos Polimorfonucleares

PS – Profundidade de Sondagem

RG – Recessão gengival

sAA – Alfa amilase salivar

sIgA – Imunoglobulina A secretora

TLRs – Recetores *toll-like*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral-alfa

TPS – Tratamento Periodontal de Suporte

INTRODUÇÃO

A pobre saúde oral dos atletas não é algo novo. Como possíveis causas destacam-se a dieta, diminuição do fluxo salivar durante o exercício, a imunossupressão induzida pelo exercício, o nível de conhecimento e crenças relacionadas com a saúde oral, a dificuldade de acesso a cuidados preventivos de saúde oral devido à falta de disponibilidade dos serviços locais e priorização de tempo. Contudo, qualquer um dos problemas de saúde oral pode ser evitado. O efeito de uma má saúde oral nos atletas de competição e alta competição na vida adulta é desconhecido, mas se a doença não for controlada poderá ter impactos consideráveis, incluindo uma maior necessidade de tratamento, perda de dentes, redução da função oral e efeitos psicológicos (1). De uma forma mais direta, são notórios os efeitos que pode ter no desempenho por meio da dor decorrente de condições de doença, mas também, de forma mais subtil, pode levar ao aumento da inflamação sistémica e ter impactos psicossociais (2). Desta forma, a prevenção de doenças orais e a promoção da saúde oral devem ser vistas como um elemento essencial na saúde dos atletas (1).

A doença periodontal é uma condição infecto-inflamatória que afeta os tecidos periodontais. Numa fase inicial, é caracterizada por processos inflamatórios reversíveis dos tecidos moles, a gengivite, podendo progredir para a periodontite, caracterizada pela destruição irreversível dos tecidos de suporte como o ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, terminando com a perda do dente (3). O início e a progressão da doença periodontal advêm de uma interação complexa entre os microrganismos presentes na placa bacteriana e o sistema imune do hospedeiro, o que torna alguns indivíduos mais suscetíveis (4).

Sendo a saliva um meio que oferece muitas vantagens em comparação com outros fluidos biológicos, tais como o facto de ser coletada de forma segura e não invasiva, a sua análise torna-a um método bastante promissor tanto na medicina dentária desportiva (5) como na periodontologia (6). Na medicina dentária desportiva, a sua colheita simples permite a análise de biomarcadores capazes de fornecer informações precisas sobre o stress fisiológico e psicológico induzido pelo exercício físico (5). Na periodontologia, a saliva auxilia o diagnóstico periodontal, tornando-o mais rápido, mais facilmente tolerado pelos pacientes e sujeito a menos erros de medição (6).

Dada a estreita relação que existe entre as atividades físicas e a inflamação, e considerando que os biomarcadores pró-inflamatórios envolvidos na doença periodontal

e na lesão muscular são semelhantes, é plausível inferir que a inflamação sistêmica decorrente da doença periodontal pode influenciar a aptidão física (7), aumentando as sensações de fadiga durante o exercício porque diminui os seus limiares de fadiga (8), como levar a uma pior recuperação muscular após uma lesão (9). Além disso, as citocinas pró-inflamatórias podem ainda ter um efeito sobre o sistema cardiorrespiratório, aumentando o risco de infecções nas vias respiratórias, comprometendo a oxigenação muscular, que, por sua vez, diminui a performance desportiva (10).

Ao longo dos três primeiros capítulos da presente monografia será apresentada uma visão detalhada da doença periodontal, da saliva, enquanto meio de diagnóstico, e de biomarcadores salivares associados à doença periodontal e ao desporto. No quarto capítulo, serão abordadas a saúde oral no atleta e uma análise da associação entre o atleta e a doença periodontal, com base na evidência científica atual.

Em suma, com a elaboração desta monografia pretende-se averiguar a possível relação entre a doença periodontal e as suas consequências na performance desportiva do atleta de competição e alta competição.

A fundamentação teórica desta tese de mestrado tem por base uma pesquisa bibliográfica nos motores de busca científica Pubmed, Google Académico, Cochrane Library com as palavras chave seguintes: *Elite athletes, Oral health; Periodontal disease; Salivary biomarkers*.

DESENVOLVIMENTO

1. Doença Periodontal

1.1 Periodonto

O periodonto (peri = ao redor, odonto = dente) compreende os seguintes tecidos: gengiva (G), ligamento periodontal (LP), cemento radicular (C) e osso alveolar (OA) (figura 1). Tem como principal função a união do dente ao tecido ósseo da mandíbula e da maxila e a manutenção da integridade da mucosa mastigatória. Também chamado de “aparelho de fixação” ou “tecido de sustentação dos dentes”, consiste numa unidade de desenvolvimento, biológica e funcional que, não só sofre alterações com a idade mas também modificações morfológicas relacionadas com alterações funcionais e do meio oral (3).

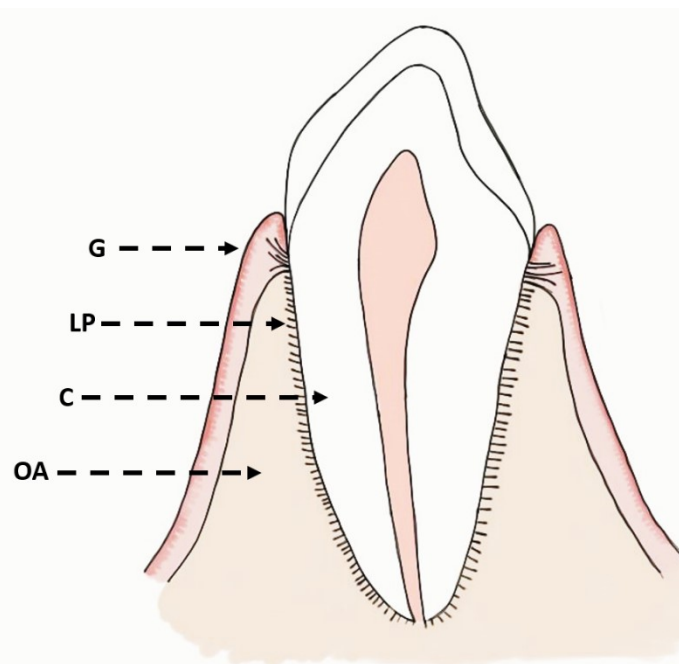


Figura 1- Representação esquemática do periodonto: C: Cemento Radicular, G: Gengiva, LP: Ligamento Periodontal e OA: Osso Alveolar. Adaptado de Lindhe e Lang, 2015, pag.3.

1.2 Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) compreende uma grande variedade de estados inflamatórios crônicos que comprometem a integridade do periodonto (4,11). Consiste numa doença indivíduo e *sito* específica, e, segundo consenso atual, um processo contínuo que, eventualmente, pode apresentar períodos de exacerbação, resultado de uma resposta imune e inflamatória do hospedeiro às bactérias presentes na placa bacteriana e

dos seus produtos, influenciada por fatores ambientais e genéticos (3,4,11). As duas condições periodontais mais comuns são a gengivite e a periodontite (12).

A gengivite ocorre numa fase inicial devido a um desequilíbrio entre bactérias e defesas do hospedeiro levando a alterações vasculares e à formação de exsudado inflamatório. Pode ser definida como uma inflamação superficial da gengiva onde, apesar das alterações patológicas, não existe perda de inserção, mantendo-se o epitélio de união aderido ao dente. Manifesta-se, clinicamente, com a alteração da cor da gengiva que se torna mais avermelhada, hemorragia e edema, sendo uma situação reversível se a causa for eliminada. Contudo, esta condição promove a fragilização das estruturas facilitando o acesso dos agentes bacterianos agressores e/ou dos seus produtos às áreas subjacentes, podendo resultar numa periodontite (13).

A periodontite corresponde a uma inflamação com destruição do periodonto de forma irreversível, que ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengiva progredem até haver destruição do ligamento periodontal e migração apical do epitélio de união. Nesta existe uma acumulação de placa bacteriana ao nível dos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar (13).

A periodontite é sempre precedida de gengivite, contudo está estabelecido que a gengivite não termina sempre na instalação da periodontite (13).

1.1.1 Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares

No ano de 1989, a Academia Americana de Periodontologia (AAP) propôs o primeiro sistema de classificação da periodontologia. Este foi aceite pela maioria da comunidade científica mundial, por uma década. Contudo, tendo limitações surgiu, em 1999, uma nova classificação (14).

Posteriormente, com os avanços científicos, esta classificação também se mostrou desadequada. Atualmente, utiliza-se a nova classificação apresentada durante o *The 2017 World Workshop on the Classification of periodontal and peri-Implant diseases and conditions*, que foi conduzido e planeado em conjunto pela AAP e pela Federação Europeia de Periodontologia (EFP). Estas organizações definiram e homogeneizaram os critérios de diagnóstico estabelecendo uma nova classificação para as doenças e condições periodontais e peri-implantares (ver tabela 1), importante para ajudar os

médicos dentistas no diagnóstico e tratamento mas também os cientistas nas suas investigações (15–17).

Tabela 1- Classificação resumida das doenças e condições periodontais e peri-implantares de 2017. Adaptado de Dietrich et al., 2019.

DOENÇAS E CONDIÇÕES PERIODONTAIS	
GRUPO I: SAÚDE PERIODONTAL, DOENÇAS E CONDIÇÕES GENGIVAIS	
1.	Saúde Periodontal
	Periodonto intacto
	Periodonto reduzido
2.	Gengivite induzida por placa bacteriana
	Periodonto intacto
	Periodonto reduzido
3.	Doenças gengivais não induzidas por placa bacteriana
GRUPO II: PERIODONTITE	
1.	Doenças periodontais necrosantes
2.	Periodontite
3.	Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas
GRUPO III: OUTRAS CONDIÇÕES QUE AFETAM O PERIODONTO	
1.	Manifestações periodontais de doenças e condições sistêmicas
2.	Abscessos periodontais e lesões endo-periodontais
3.	Condições e deformidades mucogengivais
4.	Forças oclusais traumáticas
5.	Fatores relacionados com os dentes e próteses
DOENÇAS E CONDIÇÕES PERI-IMPLANTARES	
1.	Saúde peri-implantar
2.	Mucosite peri-implantar
3.	Peri-implantite
4.	Deficiências nos tecidos moles e duros peri-implantares

Na nova classificação, as categorias “Periodontite Crónica” e “Periodontite Agressiva” estão agrupadas numa só categoria denominada de “Periodontite”, dividida em diferentes estádios e graus. (15–17).

Cada estádio da periodontite (I, II, III ou IV) representa a severidade e extensão da doença, baseadas principalmente na perda de inserção clínica interproximal, no sítio de maior perda, contudo a perda óssea marginal também é avaliada (ver tabela 2). Caso existam “fatores de complexidade” estes têm de ser tidos em consideração, podendo modificar o estádio. Além da complexidade local, reconhece-se que a gestão de casos individuais pode ser mais complexa devido a fatores médicos ou comorbidades. Nos pacientes tratados, o estádio inicial deverá manter-se (18).

Tabela 2- Classificação dos estádios de periodontite. Adaptado de Dietrich et al., 2019 e Tonetti et al., 2018.

ESTÁDIO DE PERIODONTITE		I	II	III	IV
Severidade	Perda de inserção clínica interproximal, no sítio de maior perda	1 a 2mm	3 a 4 mm	≥5mm	
	Perda óssea radiográfica	$\frac{1}{3}$ coronal (<15%)	$\frac{1}{3}$ coronal (15-33%)	Até $\frac{1}{2}$ ou até $\frac{1}{3}$ apical da raiz	
	Perda dentária	Não existe perda dentária devido à periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido à periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido à periodontite
Complexidade	Local	Máxima PS ≤ 4 mm Padrão de perda óssea horizontal	Máxima PS ≤ 5 mm Padrão de perda óssea horizontal	Em adição ao estágio II: PS ≥ 6 mm Perda óssea vertical ≥ 3mm Defeitos de furca (II ou III) Defeitos de crista moderados	Em adição ao estágio III: Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3) Defeitos de crista severos Problemas mastigatórios < 20 dentes remanescentes
		EXTENSÃO Para todos os estádios, deve-se classificar quanto à extensão: localizada (<30% dos dentes envolvidos), generalizada (≥ 30% dos dentes envolvidos) ou padrão molar/incisivo			

Na tabela 3, os graus de periodontite denominados A, B ou C (ver tabela 3) representam o risco de progressão da doença e os seus efeitos na saúde sistêmica do paciente. Inicialmente, um paciente com periodontite deve ser classificado com o grau B, contudo este poderá ser modificado, quer pelas evidências de progressão (direta ou indireta) quer pela presença de fatores de risco, como os hábitos tabágicos e a diabetes *mellitus* (18).

Tabela 3- Classificação dos graus de periodontite. Adaptado de Dietrich et al., 2019 e Tonetti et al., 2018.

GRAU DA PERIODONTITE		A (taxa lenta de progressão)	B (taxa moderada de progressão)	C (taxa rápida de progressão)	
Critério primário	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica)	Nenhuma evidência de perda em 5 anos	< 2mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% de perda óssea/idade	< 0,25mm	0,25 a 1,0 mm	> 1,0 mm
		Fenótipo do caso	Elevados níveis de biofilme com baixa destruição periodontal	Destruição periodontal em conformidade com a quantidade de biofilme	Destruição periodontal que excede o que seria expectável para a quantidade de biofilme Padrões clínicos específicos que são espelho de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce
Modificadores de grau	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Sem fatores de risco	< 10 cigarros/dia	≥ 10 cigarros/dia
		Diabetes		HbA1c < 7% em diabéticos	HbA1c ≥ 7% em diabéticos

1.1.2 Epidemiologia

A DP é considerada a doença oral mais comum em todo o mundo, afetando cerca de 20-50% da população mundial de qualquer faixa etária (11). Mais precisamente, a periodontite severa é a sexta doença com maior prevalência a nível mundial e frequentemente tida como o principal motivo de edentulismo na população adulta (19).

Nos resultados obtidos no *III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Oraís* observou-se que: 51,8% das crianças com 12 anos eram saudáveis e 47,8% tinham hemorragia; 41,8% dos jovens adultos com 18 anos eram saudáveis e 57,8% tinham hemorragia; 37,4% dos adultos com idades compreendidas entre os 35 e os 44 anos eram saudáveis, 51,0% apresentavam hemorragia, 8,8% tinham bolsas entre 4 e 5 milímetros e 2,0% tinham bolsas maiores ou iguais a 6 milímetros e que 29,5% dos adultos com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos eram saudáveis, 39,4% tinham hemorragia, 12,3% apresentavam bolsas entre 4 e 5 milímetros e 3,0% tinham bolsas maiores ou iguais a 6 milímetros (20).

Ainda no estudo anteriormente mencionado relativamente ao Índice de Perda de Inserção verificou-se que: dos adultos com idades compreendidas entre os 35 e os 44 anos, 28,1% manifestaram uma perda de inserção moderada e 13,8% manifestaram uma perda de inserção grave e que 28,5% dos adultos com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos manifestaram uma perda de inserção moderada e 33,2% manifestaram uma perda de inserção grave (20).

1.1.3 Etiopatogénese

Qualquer ser humano, ainda antes do seu nascimento, como tem sido estudado, é colonizado por muitas bactérias que geralmente vivem em harmonia com o seu hospedeiro, em comunidades comensais ou simbióticas, desempenhando um papel protetor, contra os microorganismos patogénicos exógenos (21,22).

Todavia, mais recentemente, estudos que avaliaram as interações hospedeiro-bactéria revelaram que as bactérias comensais não protegem apenas o hospedeiro de uma invasão, mas que as interações destas com os tecidos permitem o desenvolvimento da estrutura e função dos mesmos. Tal indica que as comunidades polimicrobianas comensais, como as encontradas na cavidade oral, evoluíram connosco e tornaram-se parte integrante do hospedeiro (23). A cavidade oral pode ser vista como um complexo ecossistema que aloja

uma vasta diversidade de microorganismos, como bactérias, vírus, fungos, *Archaea* e protozoários, que constituem a microflora oral (21).

Quando se fala em saúde periodontal fala-se num equilíbrio homeostático entre a microflora oral e a resposta imune do hospedeiro. Mas, este pode ser interrompido por um aumento do número e/ou pela virulência dos microorganismos da placa bacteriana ou por uma diminuição da resposta imunitária por parte do hospedeiro, ficando este sujeito à doença (ver figura 2) (23).

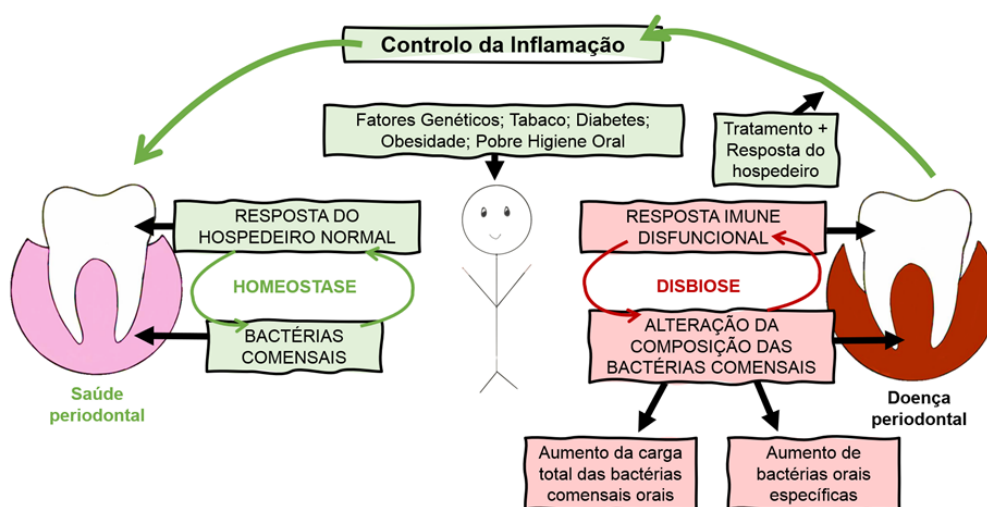


Figura 2- Saúde periodontal e doença em função da microflora oral e resposta imune do hospedeiro. Adaptado de Roberts e Daryeau, 2015.

A etiologia microbiana da DP foi proposta pela primeira vez no final de 1800, quando a teoria do germe mudou a compreensão mundial das doenças. No entanto, os microorganismos patogénicos específicos permaneceram indescritíveis nesta altura, o que levou, em meados dos anos 1920-1930, à sugestão de outras causas, como trauma ou atrofia por desuso. No final da década de 1950, quando foi observado que a inflamação gengival se resolvia após a limpeza de rotina e remoção da placa bacteriana, voltou a crer-se que os micróbios não estavam envolvidos de uma forma específica na etiologia da DP: a chamada “hipótese da placa não específica”. Posteriormente, nas décadas de 1970 e 1980, a composição bacteriana da placa dentária revelou diferenças significativas entre bocas saudáveis e com periodontite, levando à “hipótese da placa específica”, e que esta doença estava, provavelmente, associada à presença de certos microorganismos patogénicos, que não eram detetáveis, ou eram, mas muito dificilmente detetados em

indivíduos saudáveis. Consideráveis esforços de pesquisa foram realizados para identificar os microorganismos patogênicos responsáveis pela DP (21).

Mais de 500 espécies de micróbios foram observadas na placa dentária. A superfície dentária encontra-se coberta por uma placa de glicoproteínas chamada “película” que se liga à hidroxiapatite. Os microorganismos habitam esta “película” acima e abaixo da margem gengival formando a placa supra e subgengival. Na ausência de DP o espaço supra gengival é colonizado por *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeshlundii* e *Actinomyces odontolyticus* e o espaço subgengival é colonizado por *Actinomyces naeshlundii*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Vellionella parvula*, *Actinomyces odontolyticus* e *Fusobacterium nucleatum*. A inflamação gengival, estado intermédio entre a saúde e a periodontite, é caracterizada por uma mudança na composição bacteriana para bacilos microaerofílicos gram-negativos e anaeróbios. Na periodontite, a microflora subgengival passa de predominantemente gram-positiva para gram-negativa e anaeróbia com a presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Selemonas noxia*, *Camylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotetes intermedia* e espiroquetas (24).

Nas membranas destas bactérias, os Lipopolissacáridos (LPS), ao serem reconhecidos pelos recetores *toll-like* (TLRs) das células do hospedeiro, iniciam uma serie de reações imunopatogénicas que estimulam várias células do sistema imunitário, como os granulócitos neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Estas vão, por sua vez, produzir mediadores inflamatórios [interleucina-1Beta (IL-1 β); fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α); prostaglandinas E2 (PGE2) e metaloproteinasas da matriz (MMPs)] que terão uma ação destrutiva nos tecidos periodontais, podendo levar à periodontite (12,25).

À medida que a placa amadurece torna-se mais patogénica e, paralelamente, a resposta inflamatória do hospedeiro evolui de aguda para crónica. Os microorganismos patogénicos, quando conseguem evitar a resposta imune do hospedeiro, libertam vesículas que contêm toxinas microbianas, proteases e endotoxinas (LPS). Os LPS penetram nos tecidos, estimulando monócitos, os quais secretam mediadores inflamatórios, incluindo PGE2, tromboxano B2, IL (1,6 e 8), TNF- α e colagenase. Estes mediadores da inflamação irão então ativar as células do músculo liso vascular, fibroblastos, mais monócitos e osteoclastos. Os osteoclastos, por sua vez, começam a

destruição do osso e existe uma degradação das fibras do ligamento periodontal pelas MMPs, formando-se tecido de granulação. Nesta cascata inflamatória, com o aprofundamento da bolsa, a flora torna-se mais anaeróbica e a resposta do hospedeiro torna-se mais destrutiva e crônica. Eventualmente, o progresso da lesão periodontal, com a perda de inserção, formação de bolsas e perda óssea, poderá estender-se até à perda do dente (4,26).

Embora a ação bacteriana seja fundamental para o início das doenças periodontais, existem ainda outros fatores, modificáveis e não modificáveis, que podem ser decisivos na severidade e na sua expressão clínica. Como fatores de risco modificáveis temos o tabagismo, uma higiene oral deficitária, alterações hormonais, que ocorrem durante o período da menstruação, da ovulação e gravidez, doenças sistêmicas, como a diabetes *Mellitus*, certos medicamentos, nomeadamente aqueles que provocam uma diminuição do fluxo salivar, como antidepressivos, tricíclicos, atropina, anti-histamínicos e os betabloqueadores, algumas drogas como a fenitina, a ciclosporina ou a nifedipina, que provocam um aumento do volume gengival e o stress. Os fatores não modificáveis referem-se ao avançar da idade e à hereditariedade (11). O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), mostrou que o risco de DP é maior nos homens do que nas mulheres (27). Os fumadores têm um risco cerca de 3 vezes superior em desenvolver uma forma severa de DP comparativamente aos não fumadores (11). A relação entre a DP e a diabetes *mellitus* já é conhecida há muito tempo e parece ser bidirecional. A maioria dos estudos foram feitos com os Índios Pima, cuja prevalência de diabetes *mellitus* é de 40 a 50%, que demonstraram que a prevalência e a gravidade da DP é maior em diabéticos (28). Algumas revisões sistemáticas e meta-análises mostraram também uma associação entre a obesidade e a DP (29).

1.1.4 Alterações histopatológicas

A evolução histológica da DP caracteriza-se, primeiramente, pela lesão inicial na qual ocorre a formação de edema, caracterizado pelo aumento do fluido crevicular gengival (FCG), a passagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) do epitélio juncional para o sulco gengival, o colagénio perivascular diminui, e decorre 2 a 4 dias após a acumulação de placa bacteriana. Numa fase posterior desenvolve-se a lesão precoce, caracterizada por um denso infiltrado inflamatório (linfócitos T e outras células mononucleares) e por alterações citotóxicas nos fibroblastos, que ocorre 4 a 10 dias após a acumulação de placa

bacteriana, podendo durar até 2 semanas. Seguidamente pode desenvolver-se a lesão estabelecida, caracterizada por um infiltrado inflamatório (linfócitos), por uma migração intensa de PMNs e pela gradual formação da bolsa, sem destruição do osso alveolar, que ocorre 2 a 3 semanas após a acumulação de placa bacteriana. Por último pode atingir-se a lesão avançada, na qual existe um infiltrado inflamatório (células plasmáticas e macrófagos) e onde ocorre a formação da bolsa periodontal, a reabsorção do osso alveolar e a perda contínua de colagénio (3,12).

1.1.5 Diagnóstico

Estabelecer um diagnóstico preciso e oportuno é a base para o sucesso do tratamento periodontal, já que a perda dos tecidos periodontais é incremental e amplamente irreversível (4,30). Um diagnóstico precoce é particularmente difícil porque os pacientes raramente procuram atendimento numa fase inicial devido ao facto de que a DP inicial é indolor. Na verdade, o primeiro sintoma da gengivite é a hemorragia durante a escovagem, mas raramente existem queixas de dor (4).

1.1.5.1 Parâmetros clínicos

A avaliação clínica periodontal baseia-se em parâmetros clínicos, descritos no anexo 1, tais como o índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, margem gengival, nível clínico de inserção periodontal, lesões de furca, mobilidade dentária, defeitos mucogengivais, restaurações debordantes e impactação alimentar (ver figura 3) (3,31,32).

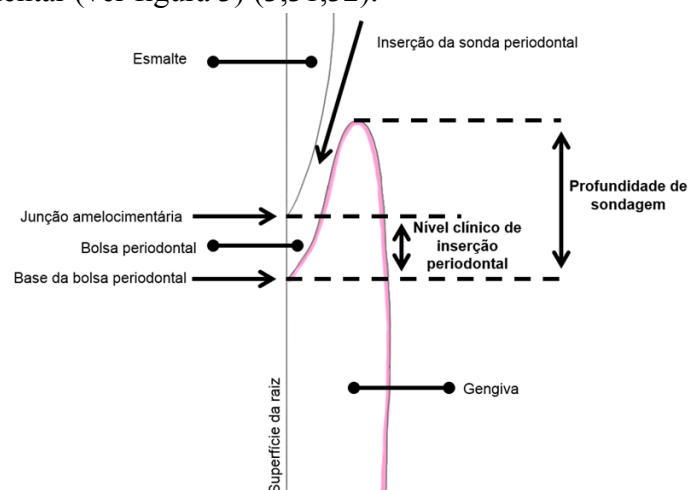


Figura 3- Diagrama ilustrativo de uma bolsa periodontal, esclarecendo os conceitos de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção periodontal. Adaptado de Preshaw et al., 2012.

De salientar que as medições clínicas obtidas através da sondagem periodontal carecem de precisão e exatidão. Estas podem ser influenciadas pela pressão executada

pelo avaliador, que deverá ser de 0,20 a 0,25 Newtons, pela espessura da sonda periodontal, pela angulação incorreta da mesma e/ou pelo grau de inflamação dos tecidos periodontais (3).

O médico dentista, recorre também ao exame radiográfico, que é composto pelas radiografias periapicais, que permitem avaliar o padrão, horizontal ou vertical, e a extensão, generalizada ou localizada, da perda óssea, e lesões apicais. Para tal, recorre-se à técnica do paralelismo, que dá uma imagem muito próxima do tamanho real e melhora a reprodutibilidade, extremamente útil no monitoramento a longo prazo da DP (33).

1.1.6 Tratamento Periodontal

Para qualquer paciente que seja diagnosticado com uma DP, deve ser desenhado um plano de tratamento que consiga eliminar a infeção oportunista. Este pode divergir de pessoa para pessoa e engloba quatro fases distintas (3).

A primeira fase, a fase sistémica, na qual se pode abordar o efeito do tabagismo e da diabetes *mellitus*, pressupõe o controlo das patologias sistémicas que o paciente tenha e que, de alguma forma, podem comprometer a saúde do paciente e comprometer o tratamento periodontal. Isto permite também a proteção dos profissionais de saúde relativamente às infeções oportunistas, por exemplo (3).

Na fase inicial, ou higiénica, tem-se como objetivo a eliminação de todos os focos de infeção que possam existir, motivar o paciente a realizar um controlo ideal da placa bacteriana e termina com uma reavaliação e planeamento de terapias adicionais e de suporte (3).

Por sua vez, a fase cirúrgica ou corretiva tem como intenção a correção das lesões provocadas pela DP. Isto engloba as medidas adicionais, como a cirurgia periodontal e/ou tratamento endodôntico, cirurgia de implantes, tratamento restaurador, tratamento ortodôntico e/ou tratamento protético. A terapia corretiva necessária e a seleção de meios para a terapia restauradora e protética podem ser determinados apenas quando o nível de sucesso da terapia periodontal é devidamente avaliado (3).

Por último, na fase de tratamento periodontal de suporte ou de manutenção (TPS), tem-se como objetivo prevenir, após a conclusão do tratamento periodontal, a recorrência da doença, mantendo a saúde periodontal. O seguimento é desenhado para cada paciente,

individualmente, e deverá basear-se numa examinação, reavaliação e diagnóstico, onde se obtém informação sobre as localizações estáveis e inflamadas. As localizações que não se encontram estáveis, caracterizadas por bolsas e hemorragia à sondagem, são instrumentadas. Por fim é realizada uma destarização com aplicação de fluor para a prevenção das cáries dentárias, motivação e ensino do paciente para uma boa saúde periodontal (3).

Para que o tratamento periodontal seja considerado bem sucedido é imperativo que haja uma ausência ou redução da hemorragia à sondagem, que deverá ser inferior a 25%, uma redução da profundidade de sondagem e ausência de bolsas periodontais residuais com profundidade de sondagem superior a 5mm, uma eliminação das furcas de grau II e III e a satisfação do paciente (3).

1.1.7 Prevenção da Doença Periodontal

A OMS (Organização Mundial de Saúde) recomenda o emprego de estratégias preventivas integradas de saúde pública que devem ser baseadas na abordagem de fatores de risco comuns. Como mencionado anteriormente, fatores de risco como tabagismo, stress e baixo nível socioeconómico estão associados à DP, bem como a outras doenças sistémicas crónicas. Assim, a inclusão de estratégias de prevenção das doenças orais em iniciativas de prevenção de doenças sistémicas crónicas pode reduzir a prevalência destas doenças na população (11,34).

2. A Saliva

A saliva é um biofluido presente na cavidade oral, que desempenha múltiplas funções, contribuindo não só para a saúde oral, como para a saúde em geral. São muitos os investigadores que a consideram como o “espelho do corpo” ou como “a janela para o estado de saúde”, pois, devido à sua infinidade de compostos, pode refletir os estados de saúde ou de doença e permite efetuar o diagnóstico, o prognóstico e a monitorização da doença, a nível clínico e terapêutico (35,36).

Este fluido biológico oral levemente ácido (pH entre os 6,0 e os 7,0), é heterogéneo, constituído maioritariamente por água (98%) e por proteínas e compostos inorgânicos (2%) (37,38). É produzido, nas glândulas salivares pelas células acinares, passa para os ductos e posteriormente é liberado na cavidade oral. Existem três glândulas principais produtoras de saliva, a glândula parótida, a glândula submandibular e a glândula

sublingual, que contribuem com cerca de 90% do total de saliva. Todavia, existe ainda um pequeno volume de saliva produzido pelas glândulas salivares minor, que se encontram por toda a cavidade oral. Cada glândula, de função exócrina, é innervada pelo sistema nervoso autónomo e sujeita à regulação pelos sistemas parassimpático e simpático. A “saliva total”, ou “fluido oral”, é ainda constituída por outros componentes como o FCG, células epiteliais descamadas, outros fluidos como as secreções brônquicas e nasais que atingem a cavidade oral, substâncias extrínsecas, como os detritos alimentares, bactérias, fungos e vírus (35,38,39).

A saliva auxilia a mastigação, a lubrificação dos tecidos da cavidade oral, a fala, a deglutição, a sensibilidade gustativa e possui atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral com o objetivo de manter a integridade da cavidade oral (36,40).

De uma forma geral, os adultos saudáveis produzem cerca de 500-1500 ml de saliva por dia, a uma taxa de aproximadamente 0,5 ml/min.. Várias condições fisiológicas e patológicas podem modificar a produção de saliva quantitativa e qualitativamente. Como exemplo disso temos o olfato, o paladar, a mastigação, o estado psicológico e hormonal, a medicação, a idade, os fatores hereditários, a higiene oral, o exercício físico e o ritmo circadiano (39–41). Algumas das moléculas presentes na saliva são consideradas biomarcadores de variadas doenças orais e sistémicas, permitindo o diagnóstico e monitorização das mesmas (42,43). Posto isto, a colheita salivar, estimulada ou não estimulada, deveria ser, idealmente, um processo padronizado (39).

A saliva não estimulada (0,1-0,3 ml/min) (44) é definida como a saliva que se acumula naturalmente na boca, isto é, a saliva que é colhida sem fonte aparente de estimulação. Por outro lado, a saliva estimulada resulta da estimulação feita por uma variedade de agentes, nomeadamente através da mastigação de uma pastilha elástica ou de parafina (1-3 ml/min) ou pela aplicação de gotas de ácido cítrico na língua (~10 ml/min). Contudo, este último método apenas é vantajoso caso não afete os biomarcadores a analisar (39,40,45).

2.1 A Saliva como Meio de Diagnóstico

A procura de metodologias de diagnóstico, económicas, precisas e não invasivas tem sido um dos grandes objetivos a atingir pelos clínicos e cientistas. O diagnóstico e

monitorização de algumas patologias requerem, geralmente, procedimentos mais invasivos e dolorosos, como as biópsias e a colheita repetida de sangue (35).

Assim como o sangue, a saliva também contém iões, hormonas, anticorpos, fatores de crescimento, enzimas, micróbios e os seus produtos, que passam do plasma dos capilares salivares. Portanto, a saliva pode ser vista, em muitos casos, como um reflexo da fisiologia do corpo e a sua análise um método de diagnóstico alternativo à análise sanguínea, uma vez que reflete a composição do plasma (35,46–48).

Embora a correlação entre as concentrações de biomarcadores salivares específicos no soro e na saliva seja bem compreendida, ainda falta um conhecimento aprofundado sobre o aparecimento dessas moléculas na saliva (49). Desde que a evolução permitiu a especialização e compartimentação do tipo celular, a formação de barreiras biológicas ganhou uma importância específica. As principais interfaces entre um organismo e o ambiente externo ou entre diferentes compartimentos são constituídas por camadas de células epiteliais organizadas e contínuas. A epiderme, as superfícies dos olhos, as superfícies dos tratos digestivo, respiratório, reprodutivo e urinário e os dutos e células secretoras de diferentes glândulas, constituem importantes barreiras formadas por epitélio (50).

Contrastando com outras barreiras biológicas bem caracterizadas como a *blood-brain barrier* (BBB), ou as barreiras do trato gastrointestinal ou epitélio pulmonar, menos estudos têm sido realizados sobre as barreiras celulares que separam os compartimentos do sangue da saliva. Esta *blood-saliva barrier* (BSB) é constituída principalmente pelos epitélios da cavidade oral e das glândulas salivares. Além das células epiteliais, essas camadas celulares são infiltradas por outros tipos de células, como células de Langerhans, melanócitos, células de Merkel ou células endoteliais dos vasos sanguíneos que podem contribuir para a funcionalidade desta barreira (50).

2.1.1 Vantagens da saliva como meio de diagnóstico

Como dito anteriormente, apresentando a saliva um elevado espectro de moléculas que podemos encontrar no sangue (49), são muitas as vantagens que têm sido enunciadas para a sua utilização:

1. A recolha salivar torna-se bastante vantajosa nas crianças, pessoas com algum tipo de deficiência ou idosos que, de alguma forma, são pouco cooperantes. Sendo um

procedimento pouco invasivo, rápido e que não provoca dor, poderá facilitar a monitorização de doenças, que, muitas das vezes, requerem análises sanguíneas repetidas (35,40,47,51).

2. A facilidade com que se realiza a colheita salivar é evidente e prova disso é o facto de o próprio paciente o conseguir fazer sozinho e não exigir presença de indivíduos qualificados para o processo (35,40,51).
3. A recolha de amostras salivares também traz uma importante vantagem para os profissionais de saúde, a segurança relativamente à infeção cruzada (35,40).
4. A saliva é de mais fácil transporte e armazenamento. Contrariamente ao sangue, esta não coagula e requer menos manipulação (35).
5. Sendo a saliva mais facilmente coletada, armazenada e transportada, os custos que acarreta para os profissionais e pacientes são mais reduzidos. (35,40,47,51).

2.1.2 Limitações da saliva como meio de diagnóstico

Apesar das vantagens mencionadas, o uso de biomarcadores salivares como meio de diagnóstico apresenta algumas limitações, como o facto de ainda não existir um método de colheita, armazenamento e análise padronizado (52,53). Para além disso, são inúmeros os fatores que alteram a composição e/ou quantidade de saliva secretada. Como exemplo desses fatores temos:

1. A técnica de recolha: saliva estimulada ou não estimulada. A estimulação do fluxo salivar pode alterar o volume da amostra salivar que poderá repercutir-se sobre a concentração de biomarcadores. Por isso, deve-se optar sempre que possível pela colheita de saliva não estimulada (39,40,45,47).
2. A existência de diferentes picos de fluxo salivar, quer estimulada ou não estimulada, quer em registo diário, quer anual. O fluxo salivar mais baixo ocorre durante o sono, aumentando durante o dia e atinge o seu pico durante a tarde. A concentração de proteínas na saliva acompanha este ritmo (54,55). Por sua vez, o baixo fluxo circanual ocorre durante o verão, enquanto que o pico ocorre no inverno. As alterações da temperatura ambiental alteram também a produção de saliva, que pode ser explicado com uma maior desidratação associada a temperaturas mais elevadas (55,56).
3. Algumas moléculas na saliva, como as proteínas, variam consoante o género e a idade (57).

4. Patologias, como a hipertensão, a diabetes *mellitus*, a depressão, a desnutrição e a desidratação, a curto ou a longo prazo, provocam alterações vasculares ou neurológicas; alguns medicamentos e a radioterapia da cabeça e do pescoço, podem destruir irreversivelmente o parênquima glandular, afetando a secreção salivar (58).
5. A ingestão de alimentos, pode provocar alterações na secreção salivar, pelo que o ideal é que a recolha salivar seja feita em jejum, à semelhança do sangue. O recomendado é recolher a saliva no mínimo 30 minutos após a ingestão de alimentos. É ainda aconselhada a limpeza da cavidade oral com água, preferencialmente destilada, por forma a eliminar quaisquer resíduos na cavidade oral que possam existir e que possam comprometer a análise (35,39,44,45).
6. A contaminação sanguínea é outro fator que pode interferir na precisão dos níveis dos biomarcadores salivares. Uma vez que as concentrações dos biomarcadores sanguíneos são muitas vezes mais elevadas no sangue do que na saliva, qualquer contaminação poderá alterar as suas concentrações salivares. Desta forma a recolha da saliva deve ser realizada antes de qualquer manipulação na cavidade oral (59). Como indicador desta contaminação pelo sangue, a medição da transferrina é o mais comumente usado (59).

Para além das limitações e condicionantes anteriormente mencionadas, o risco de contaminação bacteriana é ultrapassado através de uma colocação imediata da amostra no frio e, o mais rapidamente possível, posterior armazenamento entre os -20°C e os -80°C, preservando as suas qualidades durante vários meses (44).

A análise da saliva revelou ser muito útil não só em doenças da cavidade oral, como em casos de alto risco de cárie, de DP e de cancro oral, mas também em inúmeras outras doenças, como infeções virais sistémicas, doenças neoplásicas, doenças autoimunes, doenças bacterianas, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas. Para além disto, a sua utilização estende-se com êxito a outras áreas, como a medicina legal e forense e a medicina desportiva, ao detetar e monitorizar o consumo de drogas estimulantes (44,47).

O diagnóstico salivar tem vindo a ganhar o seu destaque e importância, evidenciando-se o papel que o médico dentista poderá ter na recolha e interpretação dos seus resultados (59). Descobrir, validar e entender os biomarcadores salivares poderá ser fundamental no uso da saliva como biofluido de diagnóstico confiável, pois apresenta grandes potenciais

translacionais e clínicos. Os avanços tecnológicos de elevado rendimento têm funcionado como impulsionadores pois ajudam a compreender toda a constituição salivar e de que forma é que esta é espelho da saúde em geral. A correta interpretação e utilização dessas informações podem ser úteis não só no diagnóstico de patologias locais e sistêmicas, mas também no auxílio do planeamento e modificação de terapias (35).

3. Biomarcadores salivares

Os biomarcadores, embora não necessariamente novos no campo da medicina, ganharam imenso interesse científico e clínico nos últimos anos (60). Em 2001, um painel de consenso do *National Institutes of Health* (NIH) definiu o termo biomarcador como “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica” (61).

Um biomarcador refere-se a uma alteração molecular nos tecidos e/ou fluidos corporais que pode ser usada como um indicador clínico. Desta forma, os indicadores com elevada especificidade e eficácia, que provem ser preditores confiáveis e válidos após investigação, podem ser utilizados como biomarcadores e ser aplicados na prática clínica (62). O protótipo de biomarcadores para a doença são elementos moleculares e incluem alvos definidos através de diferentes abordagens como a genómica, transcriciômica, proteômica ou metabolômica, que provem ser eficazes nos diferentes grupos étnicos e géneros (60,62).

Nos dias de hoje a saliva é um biofluido altamente estudado com tecnologias ómicas. O termo *salivaomics* surgiu em 2008 com o objetivo de mostrar o rápido desenvolvimento no conhecimento dos vários constituintes *ómicos* da saliva, como o genoma, epigenoma (metilação do DNA), transcricioma (mRNA, microRNA e outros ncRNA), proteoma, metaboloma e microbioma (63,64). Pode-se dizer que as ciências ómicas têm contribuído para a identificação e caracterização de componentes como DNA, RNA, proteínas, metabólitos e microorganismos (65).

Nos últimos anos, com o desenvolvimento destas novas técnicas e identificação e validação de uma ampla gama de biomarcadores salivares, foi possível a utilização adicional da saliva nas rotinas clínicas. O diagnóstico salivar já foi aplicado com sucesso

em diferentes áreas, incluindo medicina, medicina dentária, epidemiologia, farmacoterapia e bioterrorismo (66).

Os biomarcadores devem ser distintos das medidas diretas de como uma pessoa se sente, funciona ou sobrevive o que pode ser avaliado a partir de resultados clínicos. Essa diferença entre biomarcadores e resultados clínicos é importante, porque os resultados clínicos medem resultados que são diretamente importantes para os pacientes e podem ser usados para atender aos padrões de aprovação regulatória de terapêuticas, enquanto os biomarcadores servem para uma variedade de propósitos, um dos quais é ligar a medição do mesmo a uma previsão de resultados clínicos (67).

A resposta medida através destes pode ser funcional, fisiológica, bioquímica, a nível celular, ou uma interação molecular. Para tal, um biomarcador deve ser de fácil e simples análise, e facilmente interpretável (68), pois saber “ler” um biomarcador pode ser fulcral no diagnóstico, localização, progressão, prognóstico e atividade de uma doença (35). Consequentemente, para que um analito seja aceite enquanto biomarcador, deverá passar por 5 estágios de validação: (1) Analítico: precisão e exatidão; (2) Diagnóstico: sensibilidade e especificidade; (3) Eficácia do resultado no paciente: tomada de decisão médica; (4) Operacional: valor preditivo de eficiência; (5) Custo/Benefício: eficácia social (5).

Vários subtipos de biomarcadores foram definidos de acordo com as suas aplicações: diagnóstico, monitorização, farmacodinâmicos/de resposta, preditivos, prognóstico, segurança e de suscetibilidade/de risco (67). Assim, o papel dos biomarcadores tem uma importância elevada ao nível da prevenção primária, prevenindo a doença, secundária, através da deteção precoce da doença e auxiliando na monitorização da progressão da doença, e terciária, ao ajudar na orientação do tratamento de forma a evitar-se a morbilidade associada à doença já estabelecida. No entanto, é necessário ter em conta que os biomarcadores úteis para um propósito não têm necessariamente de ser úteis para os restantes (60,62).

3.1 Classificação dos biomarcadores

Biomarcadores de diagnóstico

Um biomarcador de diagnóstico deteta ou confirma a presença de uma doença ou condição de interesse, ou identifica um indivíduo com um subtipo da doença. À medida

que avançamos na era da medicina de precisão, esse tipo de biomarcador irá evoluir consideravelmente. Esses biomarcadores podem ser usados não apenas para identificar pessoas com uma doença, mas para redefinir a classificação da doença. Por exemplo, a detecção do cancro está a avançar rapidamente em direção a uma classificação molecular e baseada em imagens, em vez de um esquema de classificação amplamente baseado em órgãos. Embora um biomarcador de diagnóstico possa ser medido com precisão e confiabilidade suficientes num contexto de uso delineado, a sua avaliação permanece complexa. Um dos objetivos é definir um método de validação que garanta que o biomarcador pode ser medido de forma confiável, precisa e repetível a um baixo custo (67).

Biomarcadores de Monitorização

Quando um biomarcador pode ser medido em série para avaliar o status de uma doença ou condição médica para evidências de exposição a um produto médico ou agente ambiental, ou para detetar um efeito de um produto médico ou agente biológico, é um biomarcador de monitorização (67).

Biomarcadores Farmacodinâmicos/de Resposta

Quando o nível de um biomarcador muda em resposta à exposição a um produto médico ou agente ambiental, ele pode ser chamado de biomarcador farmacodinâmico / de resposta. Este tipo de biomarcador é extraordinariamente útil, tanto na prática clínica como no desenvolvimento terapêutico inicial. Se alguém é tratado para a hipertensão ou diabetes e não se verifica qualquer redução da pressão arterial ou da glicose, existe um bom motivo para evitar essa intervenção e utilizar outra. No entanto, a interpretação dos biomarcadores farmacodinâmicos/de resposta nem sempre é simples ou direta. Portanto, é extremamente importante validar que a alteração medida no biomarcador farmacodinâmico/de resposta fornece um sinal confiável para a resposta terapêutica esperada (67).

Biomarcadores Preditivos

Um biomarcador preditivo permite antecipar se um indivíduo ou grupo de indivíduos tem maior probabilidade de experimentar um efeito favorável ou desfavorável quando exposto a um produto médico ou agente ambiental. Para se incluir um biomarcador neste grupo é imperativa uma abordagem rigorosa de estudos clínicos. Idealmente os pacientes, com ou sem biomarcador, são distribuídos de forma aleatória para um de dois ou mais

tratamentos ou para o grupo placebo e as diferenças no resultado, em função do tratamento, estão significativamente relacionados com a presença, ausência ou nível do biomarcador (67).

Os biomarcadores preditivos são importantes para estratégias de enriquecimento no desenho e condução de ensaios clínicos, especialmente na fase inicial, na medida em que permitem inscrever os participantes com elevados níveis de um biomarcador preditivo num tratamento que provavelmente “funcionará” (67).

Biomarcadores de Prognóstico

Um biomarcador de prognóstico é usado na identificação da probabilidade de um evento clínico, recorrência ou progressão da doença em pacientes com uma doença ou condição médica de interesse. Em ensaios clínicos, os biomarcadores de prognóstico são rotineiramente usados para definir critérios de inclusão e exclusão de ensaios, de modo a identificar uma população de alto risco. Os biomarcadores de prognóstico são especialmente importantes para prever o risco de um evento ou resultado negativo num indivíduo. Uma outra utilidade importante no uso de biomarcadores de prognóstico é a alocação de recursos na saúde da população: ao estratificar o risco para resultados clínicos e financeiros negativos, uma organização de saúde pode distinguir quais os pacientes poderiam beneficiar de uma avaliação mais intensiva, permitindo que outros evitem testes diagnósticos adicionais desnecessários ou intervenções médicas (67).

Biomarcadores de Prognóstico Vs Biomarcadores Preditivos

A distinção entre biomarcadores de Prognóstico e Preditivos é criticamente importante ao avaliar os resultados prováveis da doença com o tratamento. Os biomarcadores de Prognóstico estão associados a desfechos diferenciais da doença, mas os biomarcadores Preditivos discriminam aqueles que responderão ou não à terapia (67).

Biomarcadores de Segurança

Um biomarcador de Segurança é medido antes e depois de uma exposição a uma intervenção médica ou agente ambiental para indicar a probabilidade, presença ou extensão de uma toxicidade como um evento adverso. Para muitas terapias, a monitorização da toxicidade hepática, renal ou cardiovascular é fundamental para garantir que uma determinada terapia possa ser mantida com segurança (67).

Biomarcadores de Suscetibilidade ou de Risco

Um biomarcador que indica o potencial de desenvolvimento de uma doença ou condição médica num indivíduo que atualmente não tem doença clinicamente aparente ou uma determinada condição médica é classificado como um biomarcador de suscetibilidade / risco. O conceito é semelhante aos biomarcadores de prognóstico, exceto que a questão principal é a associação com o desenvolvimento de uma doença, e não o prognóstico depois de já se ter o diagnóstico. Estes tipos de biomarcadores são fundamentais para a realização de estudos epidemiológicos sobre o risco de doenças (67).

Assim, é possível dizer que os biomarcadores apresentam inúmeras vantagens, tais como: a previsão, a recuperação e progressão das doenças, a análise do stress instantâneo e inicial, o que permite uma análise inicial mais correta, e ainda apresentam a vantagem de estabelecer as variações fisiológicas inter-individuais, tais como a percepção individual da dor ou fadiga, podendo ajudar os treinadores e a equipa médica a tomar as decisões mais acertadas relativamente ao atleta e/ou paciente periodontal (5).

3.2 Biomarcadores Salivares e a Doença Periodontal

As doenças periodontais têm uma origem inflamatória, na qual agentes microbianos induzem uma série de respostas no hospedeiro que medeiam os eventos inflamatórios. Este processo inflamatório que ocorre nos tecidos periodontais é considerado um mecanismo fisiológico, e não uma patologia, através do qual o hospedeiro se defende contra o ataque microbiano por meio de uma rede bem orquestrada de células, mediadores e tecidos. Como já dito anteriormente, a resposta imune inflamatória na periodontite é complexa e envolve imunidade inata e adquirida. Em indivíduos suscetíveis, a resistência dos microorganismos periodontopatogénicos às vias inflamatórias e imunológicas leva a uma inflamação crónica e à destruição do tecido periodontal. Portanto, a suscetibilidade à doença inflamatória crónica como a periodontite pode ser atribuída à não resolução da inflamação. Uma vez que a falha em retornar à homeostase leva ao desenvolvimento da doença, é essencial tentar compreender completamente os eventos moleculares e celulares neste complexo sistema (69).

A monitorização da progressão da DP é um processo altamente qualificado e tecnicamente exigente, envolvendo medição da hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica periodontal, juntamente com avaliação radiográfica e observações visuais. As abordagens diagnósticas subjetivas como a profundidade de

sondagem e a perda de inserção não refletem a atividade atual da doença, mas apenas avaliam a destruição do tecido no passado (70). Além disso, a monitorização clínica é demorada, sujeita a consideráveis erros de medição e, muitas das vezes, mal tolerada pelos pacientes (6,42).

Desta forma, torna-se fundamental a aplicação de métodos diagnósticos confiáveis, inovadores, simples e não invasivos para a deteção precoce do estado de doença ativa e para monitorar a resposta à terapia periodontal, tal como os biomarcadores presentes na saliva (43,69). Consequentemente, a comunidade científica promove cada vez mais a descoberta de biomarcadores objetivamente quantificáveis na saliva que podem refletir, de forma confiável, a condição fisiopatológica e melhorar a deteção precoce e a monitorização da periodontite (68,71,72).

A esperança da pesquisa de biomarcadores em periodontologia é desenvolver um “diagnóstico de alto impacto” significativo na tomada de decisão clínica, nos resultados do paciente e nos profissionais de saúde. Assim os potenciais biomarcadores para a DP são aqueles que estão envolvidos na patogénese da doença ou que são libertados como consequência dos danos tecidulares durante a progressão da doença (68).

Na revisão sistemática e meta-análise de De Lima et al., (2016), os autores identificaram um biomarcador, a proteína inflamatória de macrófago-1alfa (MIP-1 α), como tendo alta capacidade de diagnóstico e uma excelente exatidão, e dois biomarcadores, o IL-1 β e a interleucina-6 (IL-6), como tendo uma exatidão aceitável para a avaliação da DP (73).

Posteriormente, numa revisão sistemática apresentada por De Moraes et al., (2018), com o objetivo de analisar a validade da MMP-8 (metaloproteinase-8 da matriz) enquanto biomarcador de diagnóstico da DP, observaram-se concentrações significativamente maiores deste biomarcador em pacientes com DP em comparação com os controlos, bem como em pacientes com estágios mais avançados da DP. Tais resultados vêm comprovar que este biomarcador poderá ser usado enquanto coadjuvante no diagnóstico da DP (74). Resultados semelhantes também foram alcançados na revisão sistemática e meta-análise de Zhang et al., (2018), onde se verificou que os níveis salivares de MMP-8 eram mais elevados em pacientes com periodontite do que nos controlos. Contudo, os autores chamam a atenção para a heterogeneidade substancial que existiu entre os estudos incluídos, reforçando a necessidade de outros estudos (75).

No seguimento da revisão sistemática e meta-análise apresentada por De Lima et al., (2016), a revisão sistemática e meta-análise de Arias-Bujanda et al., (2020) amplia significativamente as evidências sobre o tema analisando um maior número de estudos. Como conclusão deste estudo verificou-se que a MMP-8, MMP-9 (metaloproteinase-9 da matriz), IL-1 β , IL-6 e a Hemoglobina (Hb) foram biomarcadores salivares com boa capacidade de detetar a periodontite em indivíduos sistemicamente saudáveis. Mais especificamente, a MMP-8 e IL-1 β , os biomarcadores mais pesquisados na área, mostram os melhores resultados de sensibilidade para o diagnóstico da periodontite (6).

Em concordância com os achados de De Lima et al., (2016), a revisão sistemática de Sukriti et al., (2020) aponta o MIP-1 α como o principal biomarcador salivar com maior precisão diagnóstica. Nesta última revisão sistemática os autores identificam também a MMP-8, a IL-6 e a IL-1 β como biomarcadores de diagnóstico aceitáveis. Além disso a combinação dos quatro biomarcadores principais anteriormente mencionados (MIP-1 α , IL-6, IL-1 β , MMP-8) em uma díade ou numa tríade demonstrou um desempenho diagnóstico mais forte, nomeadamente a combinação de IL-6 e MMP-8, que obteve um desempenho em todos os índices de precisão diagnóstica. As combinações de IL-1 β , IL-6 e MIP-1 α e IL-1 β , IL-6, MMP-8 e MIP-1 α foram identificadas como grupos promissores para a diferenciação entre gengivite e periodontite. Porém, isto apenas foi reconhecido num estudo. Apesar dos resultados promissores para grupos de biomarcadores que distinguem gengivite de periodontite, a força da evidência é consideravelmente baixa devido à falta de confirmação de vários estudos metodologicamente robustos. No entanto, a capacidade discriminatória de IL-1 β , IL-6, MMP-8 e MIP-1 α pode permitir a identificação de uma periodontite leve (76).

Como a periodontite é episódica por natureza, os estudos com desenho de caso-controle podem ter capturado diferentes fases biológicas, levando a diferenças na expressão do biomarcador. Além disso, como a inflamação é a marca registada da DP e está presente em casos de gengivite, bem como de periodontite, biomarcadores de inflamação podem ter sido capturados com mais frequência em comparação com outros marcadores. Portanto, considerando a qualidade e heterogeneidade dos estudos nessa área, os resultados devem ser interpretados com cautela. A necessidade de estudos mais robustos metodologicamente e bem desenhados com avaliação cega para identificar biomarcadores salivares ideais para DP e determinar a sua utilidade clínica é essencial. (76).

Como se sabe, a DP é mais disseminada e severa em pessoas amplamente expostas ao stress crónico, e um dos principais responsáveis por esta relação é o cortisol. Desta forma, o não controlo individual do stress, faz com que os níveis de cortisol se mantenham permanentemente elevados, diminuindo, conseqüentemente, a regulação da resposta imune celular. Esta condição, mantida ao longo do tempo, leva a mudanças na resistência dos tecidos periodontais, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento da periodontite (77). Um estudo anterior aponta uma associação entre DP e fatores psicológicos, tal como o local de trabalho (78). Posteriormente, Genco et al., (1998) encontraram níveis aumentados, condicionados por fatores de stress, de cortisol salivar em pacientes que exibiam periodontite grave (79). Além disso, Botelho et al., (2018), na revisão sistemática e meta-análise que realizaram, indicaram numerosos estudos que mostram o valor do cortisol no sangue, na saliva e no FCG, cronicamente elevado como um fator de risco potencial para o início precoce ou gravidade da DP, embora tal associação não tenha sido avaliada até à data de forma sistemática baseada em evidências (77).

Esta revisão sistemática e meta-análise fora a primeira a abordar o efeito do estado periodontal nos níveis de cortisol salivar e avaliar se o aumento desse biomarcador salivar está de acordo com o progresso e a gravidade da periodontite. Este efeito foi avaliado a partir de 6 estudos observacionais selecionados sistematicamente, envolvendo um total de 573 pacientes. Os resultados dos estudos observacionais sugerem que os indivíduos com periodontite agressiva têm níveis de cortisol salivar mais elevados do que os saudáveis ou pacientes com periodontite crónica. Essa diferença na resposta do cortisol salivar pode ter um impacto negativo no periodonto, contribuindo para agravar a doença periodontite agressiva (77).

Apesar das evidências anteriormente relatadas, ainda não existe compreensão suficiente sobre os níveis de cortisol sanguíneo e salivar e a sua relação com a DP. Por exemplo, ainda muito pouco se sabe sobre o efeito do cortisol salivar nos tecidos moles e duros ao redor dos dentes. Assim, no futuro, evidências mais robustas sobre este tópico devem ser recolhidas por meio da implementação de estudos longitudinais maiores e bem planeados, para confirmar essa possível associação e elucidar o mecanismo patológico (77).

3.3 Biomarcadores Salivares e o Atleta

Cientistas na área do desporto concentram-se na colheita de sangue para a medição de hormonas, proteínas e compostos imunológicos de forma a estudar as respostas do corpo a exercícios agudos ou ao treino. No entanto, existem evidências que mostram que a colheita de saliva pode ser uma alternativa útil ao sangue para avaliação de alguns desses compostos. Assim, a avaliação da saliva permitirá avaliar o estado imunológico e endocrinológico associado ao exercício físico, bem como examinar as cargas de treino (80).

Os atletas são, normalmente, submetidos a altos volumes de atividade física intensa durante o treino e as competições. Esta atividade cria níveis variáveis de stress no atleta, o que pode ter um efeito prejudicial no desempenho e no seu estado de saúde (81). Num estudo de Nieman et al., (1990) afirmou-se que uma elevada carga de treino, ou mesmo a prova de maratona, pode levar a um aumento de episódios infecciosos (82). Além disso o stress físico da competição também pode inibir o desempenho de capacidades físicas como a força e a velocidade por várias horas. Assim, com um conhecimento completo da resposta ao stress e estado atual do atleta, os treinadores conseguirão planear da forma mais correta o treino e a recuperação adequada de cada um, de forma a que a saúde e o desempenho dos mesmos sejam preservados (81).

Para a medição do stress dos atletas poderá realizar-se uma avaliação de biomarcadores, tais como o cortisol e a α -amilase salivar (sAA). Esta tem sido feita com recurso a análises sanguíneas, o que acarreta todas as desvantagens referidas anteriormente. Contudo, com a introdução da análise salivar a avaliação destes e de outros biomarcadores, como a imunoglobulina A secretora (sIgA), a testosterona, a lisozima, a cronogranina A (CgA), as imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) e a albumina, já é possível avaliar a fadiga e o estado de saúde do atleta de uma forma menos invasiva (81).

Wing (2019) realizou uma revisão sobre a informação atualmente disponível em torno de cada um dos 3 biomarcadores mais relatados, a sIgA, a sAA e o cortisol, explorando a sua utilidade na prática das ciências do desporto. O stress físico a que estão sujeitos os atletas é uma resposta direta ao exercício físico de natureza física e rigorosa que pode ser experimentado durante o treino e competição, elevando os níveis de fadiga. No entanto é importante observar que os níveis de sIgA, sAA e cortisol também podem ser afetados pelo stress psicológico, dos treinos e competições, bem como da vida diária (81).

1 Imunoglobulina A secretora (sIgA)

A sIgA pode ser definida como uma proteína antibacteriana mais proeminentemente encontrada nas secreções da mucosa, que atua como uma linha de defesa imunológica, evitando que os microorganismos patogênicos virais entrem no corpo através das superfícies das mucosas. Desta forma, a monitorização dos níveis de sIgA pode ser visto como um indicativo útil relativo ao estado imunológico. A prática de desporto leva a uma redução dos níveis de sIgA, o que, por sua vez, pode levar a um aumento do risco de infeções respiratórias (trato superior) (81).

O efeito do exercício físico nos níveis de sIgA parece ser altamente variável. Alguns estudos relatam reduções significativas deste biomarcador após o treino de atletas de futebol (83,84) e natação (85,86). Os valores mais baixos são observados durante os exercícios de elevada intensidade (60% a 90% FC máx.) demonstrando que este biomarcador depende da intensidade do exercício realizado (84). Assim sendo, e tal como foi mostrado no estudo de Vardim et al., (2011), os atletas que pratiquem um desporto recreativo (por ex. desporto universitário) não atingem valores de sIgA tão baixos quanto atletas da mesma modalidade, mas de elite, pois, estes últimos, estão sujeitos a cargas de treino e competitivas superiores (87).

2 Alfa- Amilase Salivar (sAA)

A sAA é uma enzima digestiva produzida pelas glândulas salivares e controlada pelo sistema nervoso simpático responsável pela hidrólise do amido e do glicogénio em glicose e maltose. Chatterton et al., (1996) relataram um aumento das concentrações de α -amilase salivar, epinefrina e norepinefrina após exercício aeróbio, apoiando ainda mais as descobertas de Rohleder et al., (2004) para o uso da sAA como um marcador de aumento dos níveis de catecolaminas induzidas pelo exercício resultante do aumento da atividade do sistema simpático. Uma vez que o exercício físico promove um aumento da atividade deste sistema, a sAA mostrou-se útil na medição da resposta ao stress provocado pela prática desportiva (80,88–90). Deve-se ainda ter em atenção que a libertação de sAA pode também ser ativada pelo stress psicológico vivido pelos atletas. Posto isto, a sAA é reconhecida como um biomarcador sensível ao stress experienciado pelos atletas durante os treinos e competições (81).

3 Cortisol e Testosterona

O cortisol e a testosterona são hormonas esteroides que, juntas, podem identificar o estado catabólico ou anabólico do ser humano. O cortisol é secretado pelo córtex adrenal (zona fasciculada), controlado através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e mostrou aumentar em resposta ao stress. O cortisol é o principal responsável pelo processo catabólico, inibindo a síntese e aumentando a degradação proteica e inibe o processo inflamatório e o sistema imunitário (80,91). Por outro lado, a testosterona produzida principalmente pelas células de Leydig dos testículos masculinos e nos ovários das atletas, juntamente com uma pequena quantidade proveniente do córtex das glândulas suprarrenais (zona reticular) controlada através do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, é responsável pelos efeitos anabólicos no tecido muscular, através do aumento da síntese e redução da degradação das proteínas (81).

A relação entre o cortisol e a testosterona é frequentemente relatada usando a razão testosterona:cortisol (T:C), que descreve o estado catabólico ou anabólico dos atletas. Quando se observa um rácio T:C alto significa que estamos perante um estado anabólico. Por outro lado, um rácio T:C baixo significa que estamos perante um estado catabólico. Assim, quando se fala de atletas o mais favorável é uma T:C mais alta (81). A secreção do cortisol também parece estar diretamente relacionada com o volume/intensidade do exercício e parece também aumentar antes de uma competição devido ao stress psicológico (92).

Para todos os biomarcadores anteriores podemos falar de variabilidade intra-sujeito e inter-sujeito, assim sendo é necessário estabelecer-se um valor base, confiável e válido, para estabelecer uma faixa normal para cada atleta em repouso (81).

Para além dos biomarcadores anteriormente mencionados, Slavish et al., (2015) após realizar a revisão de alguns estudos, verificou que vários marcadores inflamatórios, nomeadamente o IL-1 β , o TNF- α , e o IL-6, determinados de forma confiável a partir da saliva, aumentam a sua concentração em resposta ao stress, seja ele socio-cognitivo e/ou exercício-físico. Contudo, os autores chamam a atenção para o facto de a literatura ser bastante limitada reforçando a necessidade de pesquisas adicionais para examinar a utilidade, viabilidade e validade da inflamação salivar em resposta ao stress agudo (93).

A saliva tem a capacidade de fornecer uma avaliação quantitativa e qualitativa fisiológica e psicológica do stress na medicina desportiva usando uma abordagem não invasiva. Contudo, comparando com todos os meios biológicos, os biomarcadores salivares não têm sido usados extensivamente na medicina desportiva, quando comparados com o plasma. Se a colheita, manuseio, armazenamento e análise dos biomarcadores salivares forem padronizados, pode ser viável determinar a sua sensibilidade e especificidade como meio de diagnóstico em ensaios de exercício. Com isto, e embora sejam necessários mais estudos a comprovar a eficácia do uso da saliva no desporto, é provável que esta análise não invasiva de biomarcadores se torne “o futuro” na medicina desportiva (5).

Na DP, tendo em conta que a monitorização clínica é demorada, sujeita a erros de medição consideráveis e muitas das vezes mal tolerada pelos pacientes, a comunidade científica encontra-se a promover cada vez mais a descoberta de biomarcadores objetivamente quantificáveis na saliva, que possam refletir de forma confiável a condição fisiopatológica e, conseqüentemente, melhorar o diagnóstico precoce e a monitorização da DP. Além disso, a saliva pode ainda funcionar como uma ferramenta fundamental no diagnóstico da DP em grandes populações (6).

4. A saúde oral dos atletas

O conceito de desporto é algo que, inevitavelmente, tem vindo a sofrer algumas alterações ao longo dos tempos, as quais se devem às mudanças na sociedade em geral e na sua estrutura. Nos dias que correm, mais do que nunca, o desporto é visto como um fenómeno social que está inserido nas diversas sociedades mundiais (94). Assim, este consiste numa forma de se ocupar o tempo livre, proporcionando, a quem o pratica, uma fuga à pressão da vida quotidiana, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida (95). É, por isso, parte integrante do dia-a-dia das pessoas, sejam praticantes ou, simplesmente, espetadores e, pode-se mesmo dizer que, independentemente das faixas etárias, condições socioeconómicas ou culturais, a sociedade encontra-se envolvida no mundo desportivo (96). A prática regular de desporto/atividade física é fundamental para o nosso bem estar geral (97).

Segundo o artigo 2º do Decreto-Lei nº 272/2009, este define alto rendimento como “a prática desportiva em que os participantes obtêm classificações e resultados desportivos de elevado mérito, aferidos em função dos padrões desportivos internacionais” (98).

Contudo, para se competir e atingir o mais alto nível, os atletas precisam de estar bem preparados, em forma e saudáveis. A proteção da saúde dos atletas por meio da prevenção das lesões e doenças é uma consideração importante no desporto de alto rendimento. Assim, dados de alta qualidade sobre a prevalência e o impacto de incidentes relacionados com a saúde são importantes para se estabelecer o peso dos problemas de saúde e definir estratégias apropriadas de prevenção e promoção da mesma (99).

A Associação Europeia para a Medicina Dentária Desportiva (EA4SD) e a Academia para a Medicina Dentária Desportiva (ASD) encontram-se empenhadas no desenvolvimento da medicina dentária desportiva e na sua integração na medicina do desporto, moldando as políticas a nível internacional relativamente ao desenvolvimento, pesquisa e educação para a medicina dentária desportiva. O Colégio Europeu dos Médicos do Desporto e Exercício (ECOSEP), que promove os mais altos padrões na medicina desportiva, juntamente com o ASD e EA4SD trabalham juntos de modo a promover e dar o melhor atendimento possível aos atletas profissionais. No 6º Congresso Internacional do ECOSEP e no 1º Simpósio Internacional do EA4SD realizado no Instituto Nacional de Desporto, Especialização e Desempenho (INSEP), em Paris, de 29 a 30 de novembro de 2019, estas associações concordaram mutuamente em desenvolver uma declaração de consenso sobre a saúde oral no desporto (100).

Esta declaração teve como objetivo apelar para a importância de uma boa saúde oral, das doenças orais e função dentária, de modo a que sejam reconhecidas como fatores relevantes, no desempenho e no risco de desenvolver lesões por parte de qualquer atleta. A filosofia da Conferência Internacional foi reunir os médicos do desporto e os médicos dentistas de comunidades científicas internacionais e dar-lhes a oportunidade de apresentarem estudos relevantes que relacionem a saúde oral com a medicina do desporto. Ambas as comunidades concordaram, por unanimidade, com os novos princípios básicos de integração da medicina dentária desportiva na medicina desportiva com base nas pesquisas científicas dos últimos anos (100).

Apesar dos atletas serem pessoas bastante ativas e com um aspeto físico aparentemente saudável, muitas vezes a saúde oral é deixada de lado (1,101,102). Estes indivíduos estão expostos aos mesmos fatores de risco de saúde oral do que a restante população. Contudo, a prática de exercício físico intenso e regular pode acentuar alguns fatores de risco (103,104).

A saúde oral é, atualmente, reconhecida como parte integrante da saúde em geral (101). Existe uma relação entre uma boca saudável e um corpo saudável, e a evidência sugere que os problemas dentários influenciam a performance dos atletas, afetando negativamente o seu desempenho, provocando dor e consequentes dificuldades em participar nos treinos e/ou competições, e ter impactos psicossociais negativos, como dificuldades em dormir e socializar (1,2,99,101,105–109).

A saúde oral dos atletas que participaram nos Jogos Olímpicos de 2012, em Londres foram avaliados por Needleman et al., (2013). Faziam parte da amostra 278 atletas de África, América e Europa, com uma idade média de 25,7 anos, praticantes de 25 modalidades diferentes. Destes, 46,5% comunicaram que não visitavam o dentista há pelos menos 12 meses e que 8,7% aqueles que nunca foram ao dentista. Dos atletas, 55,1% manifestou que tinha cárie dentária com 41% das cavidades em dentina, 44,6% apresentavam erosão semelhante em dentes anteriores e posteriores, sendo que a severidade era de grau 2-3. Um valor de 30% corresponde aos atletas que tinham história de traumas orofaciais, sendo que 17,6% apresentaram novos traumas na competição. A gengivite estava presente em 76% dos atletas e a periodontite em 15%. Estes resultados surpreenderam os autores, que destacaram que a maioria deles podia ter sido prevenida se houvesse uma associação da Medicina Dentária com a restante equipa médica (1).

Ashley et al., (2015), ao analisarem 34 estudos, onde um dos objetivos consistia na avaliação do impacto da saúde oral na performance desportiva, verificaram que a DP estava presente em 21% destes, 15% manifestaram DP severa e 76% gengivite. Quatro estudos relataram o impacto da saúde oral no desempenho usando medidas de resultados relatados por atletas, com dois estudos enfocando atletas olímpicos (1,110), um em jogadores de basquete (111) e outro em jogadores de futebol (112). O impacto não foi o resultado primário para nenhum desses estudos e a validade da maioria das ferramentas para avaliar o impacto é desconhecida. No entanto, todos os estudos relataram um impacto da saúde oral no desempenho do atleta. Uma relação entre saúde oral (índice de placa dentária) e desempenho (número de lesões intrínsecas, ou seja, músculo, ligamento / tendão ou osso) também foi encontrada num estudo no clube de futebol do Barcelona (112). No entanto, a significância potencial disso, ou mecanismo para esta relação, não foi explorada (101).

Needleman et al., (2016) num estudo sobre a saúde oral no futebol profissional no Reino Unido avaliaram 187 jogadores de 8 clubes de futebol profissional, dando resultados tão alarmantes quanto os do estudo anterior. Neste 37% dos atletas manifestaram cáries ativas, 53% apresentavam erosões dentárias moderadas a graves (grau 2-3), 76,7% e 5% dos jogadores apresentavam gengivite e periodontite, respetivamente, e 3,2% dos atletas apresentaram sinais de pericoronarite. Dos 187 futebolistas mais de 45% foram afetados pela sua saúde oral, 19,6% referiram um impacto na qualidade de vida e 6,9% nas suas performances. Das consequências orais mais relatadas destacam-se a dor na cavidade oral (15,6%), a dor dentária (10,2%), a sensibilidade ao calor ou ao frio nos dentes (27,4%), história de edema ou infeção ao redor dos dentes do siso (14,1%) (106).

O estudo de Gallagher et al., (2018) mostra-nos fortes evidências da prevalência de doenças orais e o impacto das mesmas no desempenho dos atletas de alta competição. Relativamente à saúde periodontal, dos 352 atletas recrutados mais de três quartos (77,0%) tiveram hemorragia gengival na sondagem/cálculo presente, e 21,6% apresentou uma profundidade de sondagem de 4mm ou mais. Os impactos mais comumente relatados foram dor oral (29,9%) e dificuldade para comer (34,6%). Outros impactos foram dificuldade para relaxar (15,1%), sorrir (17,2%) e participação em treinos normais e competição (9,0%). Além disso, 5,8% sentiram que o seu desempenho foi afetado e 3,8% relataram uma redução no volume de treino (99).

Portanto, verifica-se que a ocorrência de problemas orais é evidentemente alta, mas permanece a dúvida se essa prevalência é maior em atletas do que em não-atletas. Gallagher et al., (2018) compararam a incidência de problemas de saúde oral em atletas com a mais recente pesquisa nacional de saúde oral em Inglaterra e no País de Gales, por meio da *Adult Dental Health Survey* (ADHS) de 2009 (113) e verificaram que: 49% dos atletas apresentavam cárie dentária comparativamente com 36% dos adultos com idade entre os 25-34 do ADHS (2009); 22% dos atletas apresentava profundidades de sondagem ≥ 4 mm em comparação com 19% dos adultos com idades compreendidas entre os 16-24 do ADHS (2009) (99).

Um estudo recente de Yapıcı et al., (2018) investigou a relação que existe entre a saúde oral e a performance desportiva. Nele estiveram envolvidos noventa e seis atletas do sexo masculino que apresentaram, a maior parte, alteração da saúde oral como um

número aumentado de dentes cariados, perdidos ou obturados e/ou o sangramento gengival, tendo um efeito deletério sobre o desempenho físico (109). Tal foi comprovado através de tempos mais lentos nos testes de desempenho físico, como velocidade e agilidade, quando comparados com os resultados obtidos em estudos realizados anteriormente por Reilly et al., (2006), Little and Williams (2006) e Hoffman et al., (2004) (114–116).

As possíveis causas para os problemas orais em atletas podem incluir o stress, tanto físico quanto psicológico, a que estão sujeitos, a ingestão frequente de hidratos de carbono, alterações fisiológicas, como a diminuição do fluxo salivar e a boca seca durante a prática desportiva e a imunossupressão induzida pelo exercício físico. Os regimes de treinos mais exigentes podem dificultar o acesso a cuidados preventivos. Outros desafios relativos à saúde oral nos atletas incluem o pouco conhecimento que estes têm sobre a importância da mesma e, portanto, a falta de priorização da saúde oral. Desta forma, é necessário que se realizem mais estudos de forma a consciencializar os atletas sobre as questões da saúde oral no desporto de alto rendimento e é necessário que estes estejam dispostos a mudar o seu comportamento de forma a combater este flagelo (100,101,107).

4.1 Relação entre a doença periodontal e o atleta

A doença periodontal (DP), como se sabe, pode levar à mobilidade dentária e, por consequência, à perda dentária, à presença de inflamação e à presença de abscessos na cavidade oral. Contudo as consequências podem ir muito além da mesma (100). Esta doença tem sido indicada como um possível fator de risco para diversas condições sistémicas, tais como doenças cardiovasculares, problemas durante a gravidez e a diabetes *mellitus*. Uma possível explicação biológica para estas associações é que a DP pode levar a um processo inflamatório, caracterizado por elevadas concentrações sanguíneas de biomarcadores relacionados com estas condições sistémicas (8).

A aptidão física é definida como a combinação de atributos relacionados com a capacidade de realizar uma atividade física que, teoricamente, compreende várias subdimensões, incluindo a composição corporal e desempenho muscular (8).

Consequentemente, a aptidão física é diretamente afetada pelo metabolismo muscular. Lesões musculares, que podem levar à diminuição da aptidão física, induzem uma cadeia de eventos envolvendo leucócitos e aumento dos níveis séricos de citocinas

pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Essa resposta inflamatória no músculo pode levar a lesões secundárias nas estruturas musculares saudáveis, prolongando o processo de regeneração muscular, aumentando a dor muscular e tornando o indivíduo mais relutante em estimular os músculos esqueléticos (8).

Considera-se uma lesão toda a condição ou sintoma que implicou pelo menos uma das seguintes consequências e que tenha ocorrido como resultado da participação da atividade desportiva (117):

1. Tenha sido motivo direto para interromper a atividade desportiva (treinos e competições) durante pelo menos 24 horas;
2. Caso não tenha motivado a interrupção total da atividade desportiva, mas foi decisivo para alterar a sua atividade quer em termos quantitativos (menor nº de horas de prática, menor intensidade dos exercícios/ esforços físicos) quer em termos qualitativos (alteração dos exercícios ou movimentos realizados);
3. O jovem praticante procurou um conselho ou tratamento junto de profissionais de saúde de forma a resolver o problema.

O processo de regeneração da lesão muscular (ver figura 4) envolve a ação de elementos celulares (leucócitos) e químicos (citoquinas) nas áreas lesadas, de forma a restaurar a homeostase e a estrutura do tecido. Esta consiste numa resposta do corpo a qualquer lesão tecidual causada por inúmeros estímulos químicos e mecânicos que, quando não controlada, pode levar ao comprometimento da eficiência da resposta inflamatória e resultar numa redução da regeneração tecidual (9,118).

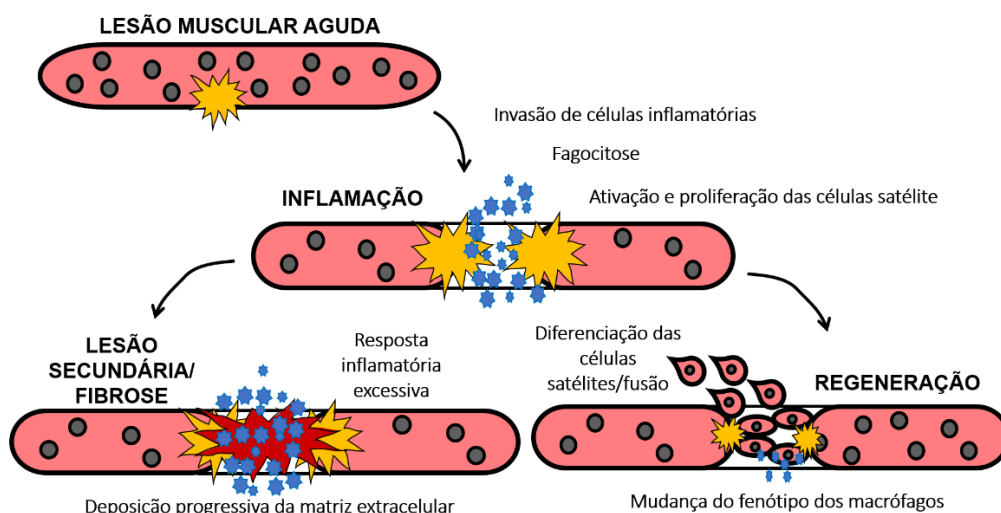


Figura 4- Resposta inflamatória e consequências nas células musculares após lesão muscular aguda. Adaptado de Philippou et al., (2012).

Desta forma, considerando que os mesmos biomarcadores pró-inflamatórios estão envolvidos tanto na DP como no processo de lesão muscular, é plausível que as repercussões sistêmicas geradas pela DP também possam influenciar a aptidão física por meio de vias metastáticas, de forma semelhante aos mecanismos biológicos que ligam as doenças orais crônicas e outras doenças sistêmicas crônicas (7).

Tendo em consideração o que foi dito anteriormente, o estudo em ratos *Wistar* de De Souza et al., (2020) teve como objetivo analisar o impacto da DP associada ao exercício físico nos mediadores inflamatórios e regeneração muscular. Os resultados obtidos na análise dos níveis séricos dos mediadores inflamatórios indicam que a DP alterou os níveis de IL-6, TNF- α e IL-10, com efeito cumulativo com o exercício. Por sua vez os resultados obtidos através da análise de células mieloides (linfócitos, granulócitos neutrófilos, eosinófilos e monócitos) também se correlacionaram com a análise histomorfológica das áreas onde havia lesão muscular (tibial anterior e gastrocnêmio), caracterizadas por um maior número de células inflamatórias. Com base nisto, os autores chamam a atenção para a preocupação que deve existir face às consequências da reação inflamatória provocada pela DP e prática de exercício físico intenso, que podem explicar possíveis processos de lesão muscular e pior recuperação muscular (9).

As citocinas desempenham também um papel importante na origem da fadiga muscular durante o exercício (119). Durante a prática física, a carga de trabalho pode criar uma sensação tão intensa de fadiga que reduz ou mesmo interrompe o exercício, podendo estar relacionado com um limiar de fadiga diminuído. Fisiologicamente, essas sensações servem para proteger o corpo de lesões e para manter a homeostase e a integridade física (7). Esse sistema de defesa pode ainda ser ampliado por citocinas originadas da resposta inflamatória sistêmica da DP, levando a uma diminuição dos limiares de fadiga (8). Por sua vez, a fadiga muscular pode causar câibras musculares associadas ao exercício e leva a uma redução na sua capacidade de absorção de energia, tornando o músculo mais suscetível a lesões por esforço. Além disso, a fadiga muscular aumenta a possibilidade de erros propriocetivos e distúrbios nas interações entre os segmentos dos membros. Com base nisto, Solleveld et al., (2015) encontrou associações entre problemas de saúde oral e o risco de novas lesões em jogadores de futebol de alta competição (120).

Através dos resultados obtidos no estudo de De Souza et al., (2017), foi possível demonstrar que o processo da DP influenciou negativamente a hipertrofia muscular. Os

ratos *Wistar* com DP que realizaram os exercícios na roda de exercício apresentavam maiores níveis de lactato sanguíneo, marcador de hipoxia tecidual utilizado como referência para a intensidade de treino, quando comparado ao grupo saudável de treino. A hipoxia tecidual pode dever-se à associação entre a distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo na microcirculação, baixo fluxo sanguíneo sistêmico (hipoxia isquêmica) e falha no metabolismo celular. Os dados obtidos sugerem, então, que a DP pode afetar os processos metabólicos que envolvem a adaptação do músculo esquelético à carga de exercício (121).

Bramantoro et al., (2020) teve como objetivo a realização de uma revisão sistemática relativa aos estudos disponíveis que usaram medidas físicas objetivas ou a execução de um teste de desempenho físico para avaliar o efeito da saúde oral na aptidão física geral. Nesta revisão sistemática foi avaliado um total de onze artigos e três condições de saúde oral (mal oclusão; periodontite e inflamação periapical) foram relatadas como tendo influência sobre a aptidão física. A DP foi avaliada em seis estudos (54,5%) através de diversos parâmetros clínicos, tais como a profundidade de sondagem, a perda de inserção clínica e a hemorragia à sondagem, que foram relacionados com a força física (7,8,122–125). Verificou-se que um aumento da perda de inserção clínica está significativamente associado à diminuição da força de prensão manual, relatando-se ainda uma menor possibilidade de se atingirem melhores resultados nos testes de aptidão física (7,8,122). Além do aumento da perda de inserção clínica, o aumento da média da profundidade de sondagem também reduz a possibilidade de se atingir melhores resultados nos testes de aptidão física (8). Embora um dos estudos não o tenha verificado, outros dois estudos encontraram uma correlação entre os parâmetros clínicos da DP com a aptidão cardiorrespiratória e vice-versa (123–125). Assim, a DP foi considerada um indicador de risco de má aptidão física (126).

Relativamente à aptidão cardiorrespiratória, as citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e a TNF- α , cuja concentração é superior na saliva de pacientes com DP, como já foi dito anteriormente, quando deglutidas podem favorecer a adesão e o crescimento de microorganismos patogênicos respiratórios nas vias aéreas inferiores, levando a uma resposta inflamatória. Como resultado, o epitélio mucoso inflamado resultante pode ser particularmente sujeito a infecções que, como consequência, podem comprometer a oxigenação dos músculos dos atletas afetando a performance desportiva (10).

Vale a pena salientar que a atividade física regular tem um efeito protetor e pode reduzir os riscos de várias doenças crônicas associadas à inflamação sistêmica, tais como a doença cardiovascular, diabetes tipo II e cancro (127). Concentrações mais baixas de biomarcadores inflamatórios são encontradas em indivíduos que relatam uma atividade física mais intensa e frequente, principalmente naqueles que manifestam doenças crônicas (128). O estudo de Sanders et al., (2009) corroborou que o mecanismo terapêutico da atividade física poderá ser a redução do risco de uma resposta inflamatória sistêmica excessiva ou desregulada em pacientes com periodontite (129). Isto, juntamente com os resultados apresentados no estudo de Oliveira et al., (2015), que apontam para uma possível associação bidirecional entre a periodontite e a aptidão física. Desta forma, se a DP e a aptidão/atividade física estão verdadeiramente ligadas, então a prevenção e o tratamento das Doenças Periodontais devem ser considerados ao nível da população em geral, com o objetivo de garantir a aptidão física. Num nível individual, manter a saúde periodontal pode ser uma estratégia importante para melhorar a aptidão física relacionada com o desempenho de atletas (8).

A saúde oral é um direito básico dos atletas, mas tem-se mostrado constantemente pobre, refletindo uma alta necessidade de tratamento (2). Além disto, o possível impacto negativo de uma má saúde oral no desempenho físico dos atletas de nível competitivo justifica a realização de mais estudos. É altamente plausível que a saúde oral, nomeadamente a DP, possa afetar o desempenho dos atletas na medida em que pode ter várias consequências, tais como dor, efeitos na alimentação, afeitos psicológicos e aumento da carga inflamatória sistêmica. Assim, o desempenho reduzido devido a problemas de saúde oral é inaceitável e, também, evitável (101).

CONCLUSÃO

A evidência científica atual sugere que uma pobre saúde oral tem um impacto negativo substancial no bem-estar e desempenho dos atletas, é urgente desenvolver estratégias de promoção e prevenção da saúde oral nos atletas de competição e alta competição.

Estudos recentes abordam as consequências da doença periodontal na aptidão física do atleta, tais como fadiga, o aparecimento de lesões musculares e a dificuldade na recuperação das mesmas bem como debilitação do sistema cardiorrespiratório, sugerindo que um diagnóstico precoce e prevenção da doença periodontal nos atletas melhora a qualidade de vida dos atletas.

Contudo, após a revisão bibliográfica realizada reparamos que, até aos dias de hoje, os resultados e dados publicados relativamente a esta temática são insuficientes e controversos. É necessário a realização de um maior número de estudos para que haja um maior esclarecimento dos possíveis mecanismos biológicos através dos quais a doença periodontal influencia o desempenho desportivo.

Com os progressos destes últimos anos na deteção de moléculas na saliva, fluido ideal para ser recolhido a qualquer altura, ela poderá tornar-se uma ferramenta de diagnóstico e de monitorização de primeira linha tanto na saúde periodontal como nos atletas.

Torna-se impreterível que os profissionais de saúde, no âmbito da medicina dentária e medicina desportiva acompanhem e contribuam para a evolução científica deste tema, estando cientes da possível relação existente entre a doença periodontal e a performance desportiva e tendo como objetivo comum beneficiar sempre o atleta.

BIBLIOGRAFIA

1. Needleman I, Ashley P, Petrie A, Fortune F, Turner W, Jones J, et al. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 olympic games: A cross-sectional study. *Br J Sports Med.* 2013;47(16):1054–8. doi: 10.1136/bjsports-2013-092891
2. Needleman I, Ashley P, Fine P, Haddad F, Loosemore M, Medici A, et al. Oral health and elite sport performance. *Br J Sports Med.* 2015;49(1):3–6. doi: 10.1136/bjsports-2014-093804
3. Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 6th ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2015. 2 vol.
4. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(17038):1–14. doi: doi:10.1038/nrdp.2017.38
5. Lindsay A, Costello JT. Realising the Potential of Urine and Saliva as Diagnostic Tools in Sport and Exercise Medicine. *Sport Med.* 2017;47(1):11–31. doi: 10.1007/s40279-016-0558-1
6. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(1):2–18. doi: 10.1111/jcpe.13202
7. Hoppe CB, Oliveira JAP, Grecca FS, Haas AN, Gomes MS. Association between chronic oral inflammatory burden and physical fitness in males: a cross-sectional observational study. *Int Endod J.* 2017;50(8):740–9. doi: 10.1111/iej.12686
8. Oliveira JAP, Hoppe CB, Gomes MS, Grecca FS, Haas AN. Periodontal Disease as a Risk Indicator for Poor Physical Fitness: A Cross-Sectional Observational Study. *J Periodontol.* 2015;86(1):44–52. doi: 10.1902/jop.2014.140270
9. De Souza BC, Matte BF, Lopes AL, Teixeira BC, Lamers ML. Periodontal Disease Impairs Muscle Recovery by Modulating the Recruitment of Leukocytes. *Inflammation.* 2020;43(1):382–91. doi: 10.1007/s10753-019-01128-5
10. Hamamcilar O, Kocahan T, Akinoğlu B, Hasanoğlu A. Effect of poor oral health on respiratory functions which is one of the important factor of sportive performance. *Med J Islam World Acad Sci.* 2018;26(3):74–9. doi:

10.5505/ias.2018.43402

11. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72–80.
12. Muñoz-Carrillo JL, Hernández-reyes VE, García-huerta OE, Chávez-ruvalcaba F, Chávez-ruvalcaba MI, Chávez-ruvalcaba KM, et al. Pathogenesis of Periodontal Disease. In: Yussif N, editor. *Periodontal Disease: Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. London: IntechOpen; 2019. p. 1–14. doi: 10.5772/intechopen.86548
13. Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Cláudia B. Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Rev Port Med Geral e Fam*. 2006;22(3):379–90. doi: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v22i3.10250>
14. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):63–8. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
15. Dietrich T, Ower P, Tank M, West NX, Walter C, Needleman I, et al. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – Implementation in clinical practice. *Br Dent J*. 2019;226(1):16–22. doi: 10.1038/sj.bdj.2019.3
16. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019;46(4):398–405. doi: 10.1111/jcpe.13104
17. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions: Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl. 1):1–8. doi: 10.1002/JPER.18-0157
18. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl.1):S159–72. doi: 10.1002/JPER.18-0006
19. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the Global Burden of Periodontal Diseases on Health, Nutrition and Wellbeing of Mankind: a Call for Global Action. *Int J Lab Hematol*. 2017;44(5):456–62. doi: 10.1111/ijlh.12426
20. Calado R, Ferreira CS, Nogueira P, Melo PR. III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais. In: XXIV Congresso Ordem dos Médicos Dentistas Portuguese

- Dental Association Annual Meeting; 2015 Nov 12; Lisboa. 2015. p. [1-55]. [accessed 20 May 2020] Available from: <http://www.saudeoral.pt/wp-content/uploads/sites/6/2015/11/i021962.pdf>
21. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials (Basel)*. 2018;11(10):1–17. doi: 10.3390/ma11101802
 22. Wu S, Yu F, Ma L, Zhao Y, Zheng X, Li X, et al. Do Maternal Microbes Shape Newborn Oral Microbes? *Indian J Microbiol*. 2020;1–8. doi: 10.1007/s12088-020-00901-7
 23. Roberts FA, Darveau RP. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: Symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):18–27. doi: 10.1111/prd.12087
 24. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ*. 2018;27(11):1327–34. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.102
 25. Sanz M, D’aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - Scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *Eur Hear J Suppl*. 2010;12(SUPPL. B):B3–12. doi: 10.1093/eurheartj/suq003
 26. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31(1):167–80. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03110.x>
 27. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914–20. doi: 10.1177/0022034512457373
 28. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Periodontol*. 1991;62(2):123–31. doi: 10.1902/jop.1991.62.2.123
 29. Suvan J, D’Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*.

- 2011;12(5):e381–404. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00808.x
30. Srivastava N, Nayak PA, Rana S. Point of care- A novel approach to periodontal diagnosis-A review. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(8):ZE01–6. doi: 10.7860/JCDR/2017/26626.10411
 31. Preshaw PM. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health.* 2015;15(Suppl 1):1–11. doi: 10.1186/1472-6831-15-S1-S5
 32. Silveira JLGC da, Oliveira V de, Padilha WWN. Avaliação da redução do índice de placa visível e do índice de sangramento gengival em uma prática de promoção de saúde bucal com crianças. *Pesqui Odontológica Bras.* 2002;16(2):169–74. doi: 10.1590/s1517-74912002000200013
 33. Baker P, Needleman I. Risk management in clinical practice. Part 10. *Periodontology.* *Br Dent J.* 2010;209(11):557–65. doi: 10.1038/sj.bdj.2010.1084
 34. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol.* 2005;76(12):2187–93. doi: 10.1902/jop.2005.76.12.2187
 35. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary biomarkers: Toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):781–91. doi: 10.1128/CMR.00021-13
 36. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis.* 2010;14(3):184–8. doi: 10.1016/j.ijid.2009.04.022
 37. Rathnayake N, Gieselmann D-R, Heikkinen AM, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics: Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics.* 2017;7(1):1–7. doi: 10.3390/diagnostics7010007
 38. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162–9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778.
 39. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007;383(1–2):30–40. doi: 10.1016/j.cca.2007.04.011
 40. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;57(5):675–87. doi: 10.1373/clinchem.2010.153767

41. Navazesh M. Methods for Collecting Saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694(1):72–7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x>
42. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.* 2010;4(1):171–89. doi: [10.2217/bmm.09.68](https://doi.org/10.2217/bmm.09.68).
43. Giannobile W V., Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: Current state and future directions. *Periodontol 2000.* 2009;50(1):52–64. doi: [10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x)
44. Nunes LAS, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Medica.* 2015;25(2):177–92. doi: <https://doi.org/10.11613/bm.2015.018>
45. Gröschl M. Saliva: A reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis.* 2017;9(8):655–68. doi: [10.4155/bio-2017-0010](https://doi.org/10.4155/bio-2017-0010)
46. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2016;6(1):67–76. doi: [10.1016/j.jobcr.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006).
47. Lee Y-H, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent.* 2009;22(4):241–8.
48. Wang J, Liang Y, Wang Y, Cui J, Liu M, Du W, et al. Computational prediction of human salivary proteins from blood circulation and application to diagnostic biomarker identification. *PLoS One.* 2013;8(11):1–9. doi: [http://doi.org/10.1371/journal.pone.0080211](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080211)
49. Lin GC, Smajlhodzic M, Bandian AM, Friedl HP, Leitgeb T, Oerter S, et al. An in vitro barrier model of the human submandibular salivary gland epithelium based on a single cell clone of cell line HTB-41: Establishment and application for biomarker transport studies. *Biomedicines.* 2020;8(9):1–16. doi: [10.3390/biomedicines8090302](https://doi.org/10.3390/biomedicines8090302)
50. Bierbaumer L, Schwarze UY, Gruber R, Neuhaus W. Cell culture models of oral mucosal barriers: A review with a focus on applications, culture conditions and barrier properties. *Tissue Barriers.* 2018;6(3):1–42. doi: [10.1080/21688370.2018.1479568](https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1479568)

51. Kaufman E, Lamster IR. The diagnostic applications of saliva - a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):197–212. doi: <https://doi.org/10.1177/154411130201300209>
52. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2015;85:95–104. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005)
53. Nam Y, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Arch Oral Biol.* 2019;97:215–22. doi: [10.1016/j.archoralbio.2018.10.026](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.026)
54. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol.* 1972;220(3):529–45. doi: [10.1113/jphysiol.1972.sp009721](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp009721)
55. Ekström J, Khosravani N, Castagnola M, Messana I. Saliva and the Control of Its Secretion. In: Ekberg O, editor. *Dysphagia: Medical Radiology*. 2th ed. Cham: Springer; 2017. p. 21–57. doi: [10.1007/174_2017_143](https://doi.org/10.1007/174_2017_143)
56. Elishoov H, Wolff A, Kravel LS, Shiperman A, Gorsky M. Association between season and temperature and unstimulated parotid and submandibular/sublingual secretion rates. *Arch Oral Biol.* 2008;53(1):75–8. doi: [10.1016/j.archoralbio.2007.08.002](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.08.002)
57. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol.* 2007;52(12):1114–35. doi: [10.1016/j.archoralbio.2007.06.009](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.06.009)
58. Pezelj-Ribaric S, Prpic J, Glazar I. Saliva as a diagnostic fluid. *Sanamed.* 2015;10(3):215–29. doi: <http://dx.doi.org/10.24125/sanamed.v10i3.40>
59. Nam Y. Relationships between Saliva and Blood Samples in the Analysis of Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers in Young Male Adults. Seoul: Seoul National University; 2019. [accessed 15 May 2020] Available from: <http://s-space.snu.ac.kr/bitstream/10371/153029/1/000000154197.pdf>
60. Parikh NI, Vasan RS. Assessing the clinical utility of biomarkers in medicine. *Biomark Med.* 2007;1(3):419–36. doi: [10.2217/17520363.1.3.419](https://doi.org/10.2217/17520363.1.3.419)
61. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95. doi: [10.1067/mcp.2001.113989](https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989)

62. Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley PF. Biomarkers in schizophrenia: A brief conceptual consideration. *Dis Markers*. 2013;35(1):3–9. doi: 10.1155/2013/510402
63. Wong DTW. Salivaomics. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(Suppl 10):19S-24S. doi: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0339>
64. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. 2016;8(3):133–7. doi: 10.1038/ijos.2016.38
65. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, et al. Salivary biomarkers and proteomics: Future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(2):94–101. doi: 10.14639/0392-100X-1598
66. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DTW. Saliva diagnostics: Current views and directions. *Exp Biol Med*. 2017;242(5):459–72. doi: 10.1177/1535370216681550
67. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213–21. doi: 10.1177/1535370217750088
68. Taylor JJ. Protein Biomarkers of Periodontitis in Saliva. *ISRN Inflamm*. 2014;2014(593151):1–18. doi: 10.1155/2014/593151
69. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol*. 2018;87:115–24. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
70. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(SUPPL. 11):85–105. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x
71. AlMoharib HS, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preethanath RS, Anil S. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. *J Int Oral Heal*. 2014;6(4):95–103.
72. Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):26–37. doi: 10.1111/prd.12103
73. de Lima CL, Acevedo AC, Grisi DC, Taba M, Guerra E, De Luca Canto G. Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Jun 1;43(6):492–502. doi: 10.1111/jcpe.12538

74. De Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J Periodontal Res.* 2018;53(2):156–63. doi: 10.1111/jre.12495
75. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. *Med.* 2018;97(3):1–6. doi: 10.1097/MD.00000000000009642
76. Sukriti KC, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):289–308. doi: 10.1111/jcpe.13218
77. Botelho J, Machado V, Mascarenhas P, Rua J, Alves R, Cavacas MA, et al. Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Oral Biol.* 2018;96:58–65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016
78. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease – a preliminary communication. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(3):176–7. doi: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00748.x
79. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):288–302. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.288
80. Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport.* 2011;14(5):424–34. doi: 10.1016/j.jsams.2011.03.004
81. Wing C. A brief review of salivary biomarkers as stress indicators in sport and exercise. *Strength Cond J.* 2019;41(2):80–8. doi: 10.1519/ssc.0000000000000435
82. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness.* 1990;30(3):316–28.
83. Fredericks S, Fitzgerald L, Shaw G, Holt DW. Changes in salivary immunoglobulin A (IgA) following match-play and training among english premiership footballers. *Med J Malaysia.* 2012;67(2):155–8.
84. Owen AL, Wong DP, Dunlop G, Groussard C, Kebsi W, Dellal A, et al. High-intensity training and salivary immunoglobulin a responses in professional top-

- level soccer players: Effect of training intensity. *J Strength Cond Res.* 2016;30(9):2460–9. doi: 10.1519/JSC.0000000000000380
85. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.* 1995;102(1):210–6. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb06658.x
86. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Clancy RL, Cripps AW, Francis JL, et al. Immune status and respiratory illness for elite swimmers during a 12-week training cycle. *Int J Sports Med.* 2000;21(4):302–7. doi: 10.1055/s-2000-313
87. Vardiman JP, Riggs CE, Galloway DL, Waxman MB, Touchberry CD, Gallagher PM. Salivary IgA is not a reliable indicator of upper respiratory infection in collegiate female soccer athletes. *J Strength Cond Res.* 2011;25(7):1937–42. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181e4f7e6
88. Chatterton Jr RT, Vogelsong KM, Lu Y, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 1996;16(4):1997. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1996.tb00731.x>
89. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):486–96. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014
90. Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U, Kirschbaum C. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: An indicator of sympathetic activity? *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1032(1):258–63. doi: 10.1196/annals.1314.033
91. Viru A, Viru M. Cortisol - Essential adaptation hormone in exercise. *Int J Sports Med.* 2004;25(6):461–4. doi: 10.1055/s-2004-821068
92. Mclellan CP, Lovell DI, Gass GC. Creatine Kinase and Endocrine Responses of Elite Players Pre, During, and Post Rugby League Match Play. *J Strength Cond Res.* 2010;24(11):2908–19. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181c1fcb1
93. Slavish DC, Graham-Engeland JE, Smyth JM, Engeland CG. Salivary markers of inflammation in response to acute stress. *Brain Behav Immun.* 2015;44:253–69. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.008
94. Carvalho MJ. O Apoio Material à Prática Desportiva de Alta Competição : da Lei à Realidade. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Ciências do desporto e

- de Educação Física; 2000. [accessed 20 Jun 2020] Available from: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9991/2/3207_TM_01_C.pdf
95. Calvo APS. Desporto para Deficientes e Média - Análise evolutiva do tratamento mediático dos Jogos Paraolímpicos em quatro períodos nacionais (1988/1992/1996). Porto: Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física, Porto, Portugal; 2001.
 96. Budd SC, Egea J-C. Sport and Oral Health: A Concise Guide. Springer International Publishing; 2017. 1–160 p.
 97. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for adults: Informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10(98):1–21. doi: 10.1186/1479-5868-10-135
 98. Decreto-Lei. Diário da Repub. 2009;1ª Série(n.º 272/2009).
 99. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, Needleman I. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(6):563–8. doi: 10.1111/cdoe.12392
 100. Stamos A, Mills S, Malliaropoulos N, Cantamessa S, Darteville JL, Gündüz E, et al. The European Association for Sports Dentistry, Academy for Sports Dentistry, European College of Sports and Exercise Physicians consensus statement on sports dentistry integration in sports medicine. *Dent Traumatol.* 2020;1–5. doi: 10.1111/edt.12593
 101. Ashley P, Di Iorio A, Cole E, Tanday A, Needleman I. Oral health of elite athletes and association with performance: A systematic review. *Br J Sports Med.* 2015;49(1):14–9. doi: 10.1136/bjsports-2014-093617
 102. Maffetone PB, Laursen PB. Athletes: Fit but Unhealthy? *Sport Med - Open.* 2016;2:1–4. doi: 10.1186/s40798-016-0048-x
 103. FDI World Dental Federation. FDI policy statement on Sports dentistry. *Int Dent J.* 2017;67(1):18–9. doi: 10.1111/idj.12314
 104. Frese C, Frese F, Kuhlmann S, Saure D, Reljic D, Staehle HJ, et al. Effect of endurance training on dental erosion, caries, and saliva. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25(3):e319–26. doi: 10.1111/sms.12266
 105. Oliveira RS de, Lemos LFC. A influência de patologias odontológicas em atletas

- de canoagem e handebol. *Rev Digit - Buenos Aires*. 2007;12(107):1–3.
106. Needleman I, Ashley P, Meehan L, Petrie A, Weiler R, McNally S, et al. Poor oral health including active caries in 187 UK professional male football players: Clinical dental examination performed by dentists. *Br J Sports Med*. 2016;50(1):41–4. doi: 10.1136/bjsports-2015-094953
 107. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, Needleman I. Oral health-related behaviours reported by elite and professional athletes. *Br Dent J*. 2019;227(4):276–80. doi: 10.1038/s41415-019-0617-8
 108. Kragt L, Moen MH, Van Den Hoogenband C-R, Wolvius EB. Oral health among Dutch elite athletes prior to Rio 2016. *Phys Sportsmed*. 2019;47(2):182–8. doi: 10.1080/00913847.2018.1546105
 109. Yapıcı H, Eroğlu O, Ayan S, Bağlar S, Memiş UA, Doğan AA. The relation between performance and oral health in male athletes. *Eur Res J*. 2018;5(6):1007–13. doi: 10.18621/eurj.432272
 110. Badia SD, Batchelor PA, Sheiham A. The prevalence of oral health problems in participants of the 1992 Olympic Games in Barcelona. *Int Dent J*. 1994;44(1):44–8.
 111. Frontera RR, Zanin L, Ambrosano GMB, Flório FM. Orofacial trauma in Brazilian basketball players and level of information concerning trauma and mouthguards. *Dent Traumatol*. 2011;27(3):208–16. doi: 10.1111/j.1600-9657.2009.00781.x
 112. Gay-Escoda C, Vieira-Duarte-Pereira D-M, Ardèvol J, Pruna R, Fernandez J, Valmaseda-Castellón E. Study of the effect of oral health on physical condition of professional soccer players of the football club barcelona. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(3):e436–9. doi: 10.4317/medoral.16.e436
 113. White DA, Tsakos G, Pitts NB, Fuller E, Douglas GVA. Adult Dental Health Survey 2009 : common oral health conditions and their impact on the population. *Br Dent J*. 2012;213(11):567–72. doi: 10.1038/sj.bdj.2012.1088
 114. Reilly T, Atkinson G, Gregson W, Drust B, Forsyth J, Edwards B, et al. Some chronobiological considerations related to physical exercise. *Clin Ter*. 2006;157(3):249–64.
 115. Little T, Williams AG. Effects of differential stretching protocols during warm-ups on high-speed motor capacities in professional soccer players. *J Strength Cond*

- Res. 2006;20(1):203–7. doi: 10.1519/R-16944.1
116. Hoffman JR, Cooper J, Wendell M, Kang J. Comparison of olympic vs. traditional power lifting training programs in football players. *J Strength Cond Res.* 2004;18(1):129–35. doi: 10.1519/00124278-200402000-00019
 117. Oliveira R. Lesões nos Jovens Atletas : conhecimento dos factores de risco para melhor prevenir. *Rev Port Fisioter no Desporto.* 2009;3(1):33–8.
 118. Philippou A, Maridaki M, Theos A, Koutsilieris M. Cytokines in Muscle Damage. In: Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry.* 58th ed. Oxford: Elsevier; 2012. p. 49–87. doi: 10.1016/B978-0-12-394383-5.00010-2
 119. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sport Med.* 2009;39(5):389–422. doi: 10.2165/00007256-200939050-00005
 120. Solleveld H, Goedhart A, Bossche L Vanden. Associations between poor oral health and reinjuries in male elite soccer players: A cross-sectional self-report study. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2015;7(11):1–8. doi: 10.1186/s13102-015-0004-y
 121. De Souza BC, Ribas ME, Lopes AL, Teixeira BC, Lamers ML. Periodontal disease influences the recovery processes in the skeletal muscles in trained mices. *J Phys Educ Sport.* 2017;17(2):572–81. doi: 10.7752/jpes.2017.02087
 122. Eremenko M, Pink C, Biffar R, Schmidt CO, Ittermann T, Kocher T, et al. Cross-sectional association between physical strength, obesity, periodontitis and number of teeth in a general population. *J Clin Periodontol.* 2016;43(5):401–7. doi: 10.1111/jcpe.12531
 123. Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiker-Kleiner D, et al. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol.* 2014;41(1):31–7. doi: 10.1111/jcpe.12183
 124. Shimazaki Y, Egami Y, Matsubara T, Koike G, Akifusa S, Jingu S, et al. Relationship Between Obesity and Physical Fitness and Periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(8):1124–31. doi: 10.1902/jop.2010.100017
 125. Thai A, Papapanou PN, Jacobs DR, Desvarieux M, Demmer RT. Periodontal infection and cardiorespiratory fitness in younger adults: Results from continuous National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *PLoS One.*

- 2014;9(3):e92441. doi: 10.1371/journal.pone.0092441
126. Bramantoro T, Hariyani N, Setyowati D, Purwanto B, Zulfiana AA, Irmalia WR. The impact of oral health on physical fitness: A systematic review. *Heliyon*. 2020;6(4):1–13. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03774
127. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sport*. 2006;16(SUPPL. 1):3–63. doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00520.x
128. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*. 2010;411(11–12):785–93. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.069
129. Sanders AE, Slade GD, Fitzsimmons TR, Bartold PM. Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36(5):388–95. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01394.x

ANEXOS

Anexo 1: Parâmetros clínicos usados no diagnóstico clínico periodontal

Índice de placa (IP): Reflete a higiene oral do paciente e, em cada dente, a avaliação do IP é realizada em 4 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular e palatino/lingual. Para que este possa ser calculado em forma de percentagem deverá calcular-se a razão entre o número de superfícies com placa sobre o número total de superfícies avaliadas e multiplicar por 100.

Índice Gengival (IG): Reflete o grau de inflamação dos tecidos e, por sua vez, também dá informações relativamente à higiene oral do paciente. Este é avaliado simultaneamente ao IP e em cada dente a avaliação é feita em 4 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular e palatino/lingual. Para que este possa ser calculado em forma de percentagem deverá calcular-se a razão entre o número de superfícies com placa sobre o número total de superfícies avaliadas e multiplicar por 100.

Profundidade de sondagem (PS): Consiste na distância, em milímetros, que vai desde a margem gengival até à mais região apical do sulco ou bolsa. Em cada dente a sondagem é feita em 6 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/lingual, centro-palatino/lingual e disto-palatino/lingual. Caso o valor medido seja inferior a 4mm (sulco) este deverá ser registado com uma cor azul ou preta, mas se este for superior ou igual a 4mm (bolsa) deverá ser registado a vermelho.

Hemorragia à sondagem (HS): A hemorragia à sondagem é avaliada em simultâneo com a PS. Conforme se vai determinando a PS, caso se verifique uma ausência de hemorragia pode-se falar em saúde periodontal. Por outro lado, caso se verifique a presença de hemorragia esta pode significar ou não que a inflamação periodontal se encontra ativa. Esta também pode ser calculada sob a forma de percentagem, e para tal deverá calcular-se a razão entre o número de superfícies com hemorragia sobre o número total de superfícies avaliadas e multiplicar por 100.

Margem gengival: Em caso de saúde periodontal a margem gengival deverá encontrar-se ao nível da junção amelocimentária. Contudo está-se perante um aumento do volume gengival (AVG) caso esta esteja acima ou uma recessão gengival (RG) caso esteja abaixo da junção amelocimentária. A medição da margem gengival também é realizada em

milímetros em 6 localizações: mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/lingual, centro-palatino/lingual e disto-palatino/lingual.

Nível clínico de inserção periodontal (NIP): Corresponde à medida, em milímetros, que vai da junção amelocementária até ao fundo da bolsa periodontal. Quando não existe alteração da margem gengival o NIP é igual à PS. Caso haja um AVG o NIP é igual à subtração do valor do AVG ao valor da PS. Por outro lado, perante uma RG o NIP é igual à soma do valor da RG ao valor da PS.

Lesões de Furca: Estas lesões são avaliadas através da perda óssea horizontal que haja na região da furca. Uma perda menor ou igual a 3mm classifica-se como Classe I, uma perda superior a 3mm (sem atingir a largura total da área da furca) classifica-se como Classe II e uma destruição horizontal de largura total classifica-se como Classe III.

Mobilidade Dentária: A mobilidade dentária pode ser classificada em 4 graus. O Grau 0, ou mobilidade fisiológica, corresponde a uma mobilidade horizontal da coroa dentária de 0,1 a 0,2 mm, o Grau 1 corresponde a uma mobilidade horizontal da coroa dentária de 0,2 a 1mm, o Grau 2 corresponde a uma mobilidade horizontal da coroa dentária superior a 1 mm e o Grau 3 corresponde a uma mobilidade horizontal e vertical da coroa dentária.

Outros: Defeitos mucogengivais, restaurações debordantes e impactação alimentar