



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PAPEL DA SALIVA NA IMUNIDADE DA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por  
**João Manuel Benevides Gomes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PAPEL DA SALIVA NA IMUNIDADE DA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por  
**João Manuel Benevides Gomes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Dr. José Manuel Feliz**

**setembro de 2021**



*“O conhecimento dirige a prática; no entanto, a prática aumenta o conhecimento.”*

**Thomas Fuller**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, professor Dr. José Manuel Feliz, por ter aceitado orientar este trabalho, pela sua simpatia, constante disponibilidade e apoio na realização deste projeto e, logo desde o início, quando me ajudou na escolha do tema.

Aos professores do Instituto Universitário Egas Moniz, pela importante transmissão de conhecimentos no decorrer destes cinco anos do curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, que contribuíram para a minha formação e aquisição de competências essenciais a nível profissional.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e motivaram ao longo deste percurso académico, o que permitiu que conseguisse atingir os meus objetivos.

Aos meus avós, tios e primas, que sempre acreditaram nas minhas capacidades, sendo elementos fundamentais durante este marcante trajeto.

Aos meus amigos e colegas que me acompanharam nestes anos de vida universitária, pela simpatia demonstrada e considerável partilha de conhecimentos. Foram indispensáveis para alcançar esta etapa com sucesso.

Muito obrigado a todos os que estiveram presentes.



## **RESUMO**

A cavidade oral é uma estrutura biológica complexa com uma anatomofisiologia característica.

A saliva total é um fluido biológico secretado pelas glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e por algumas glândulas salivares minor ao qual se junta o fluido crevicular. Apresenta uma variedade de compostos, nomeadamente: água, eletrólitos, enzimas e proteínas, algumas destas com propriedades imunológicas. Este biofluido desempenha múltiplas funções na cavidade oral, tais como: proteção/defesa antibacteriana, manutenção do pH oral, integridade dentária e da mucosa oral, ajuda na lubrificação, mastigação, deglutição, digestão e solubilização de alimentos. Além disso, a saliva pode ser também utilizada nas várias ciências “ómicas”, para uma medicina mais personalizada: genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, interactómica e fisiómica que, no caso específico da cavidade oral, se designa por oralómica.

O sistema imunitário é constituído por várias moléculas, células, tecidos e órgãos que, no seu conjunto, identificam e atuam contra ameaças ao organismo. Existem dois importantes tipos de imunidade: a imunidade inata, que forma a primeira e imediata linha de defesa do organismo, em que atuam diversos mediadores celulares e moleculares; e a imunidade adaptativa, também designada de adquirida ou específica, que desencadeia respostas mediadas por células B e T e anticorpos, de modo a produzir uma resposta protetora mais específica, eficaz e duradoura.

A saliva tem uma importante influência a nível da imunidade da cavidade oral, sendo que existem na sua composição determinados biomarcadores imunológicos, nomeadamente: citocinas, proteína C-reativa (PCR), metaloproteinases da matriz (MMPs) e imunoglobulinas (Ig). Nesta classe, evidencia-se a presença da IgA, que se encontra em elevada quantidade na saliva. Este anticorpo atua na proteção da mucosa oral, com importantes propriedades antimicrobianas.

**Palavras-chave:** saliva, imunidade, biomarcadores imunológicos, cavidade oral.



## **ABSTRACT**

The oral cavity is a complex biological structure with a characteristic anatomophysiology.

Whole saliva is a biological fluid secreted by the major salivary glands (parotid, submandibular and sublingual) and by some minor salivary glands to which crevicular fluid is added. It presents a variety of compounds, namely: water, electrolytes, enzymes and proteins, some of which have immune properties. This biofluid performs multiple functions in the oral cavity, such as: antibacterial protection/defence, maintenance of oral pH, dental integrity and oral mucosa, helps with lubrication, chewing, swallowing, digestion and solubilization of food. In addition, saliva can also be used in the various “omics” sciences, for a more personalized medicine: genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, interactomics and physiomics which, in the specific case of the oral cavity, is called oralomics.

The immune system is made up of several molecules, cells, tissues and organs that, as a whole, identify and act against threats to the body. There are two important types of immunity: innate immunity, which forms the the body's first and immediate line of defense, in which several cellular and molecular mediators act; and adaptive immunity, also called acquired or specific immunity, which triggers responses mediated by B and T cells and antibodies, in order to produce a more specific, effective and lasting protective response.

Saliva has an important influence on the immunity of the oral cavity, with certain immune biomarkers in its composition, namely: cytokines, C-reactive protein (PCR), matrix metalloproteinases (MMPs) and immunoglobulins (Ig). In this class, the presence of IgA is evident, which is found in high amounts in saliva. This antibody acts to protect the oral mucosa, with important antimicrobial properties.

**Keywords:** saliva, immunity, immune biomarkers, oral cavity.



## ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b> .....	13
<b>1. Biologia da cavidade oral</b> .....	13
<b>1.1. Estruturas anatómicas da cavidade oral</b> .....	13
<b>1.1.1. Lábios e bochechas</b> .....	14
<b>1.1.2. Palato e amígdalas faríngeas</b> .....	14
<b>1.1.3. Língua</b> .....	15
<b>1.1.4. Dentes e periodonto</b> .....	16
<b>1.1.5. Mucosa oral</b> .....	18
<b>1.1.6. Glândulas salivares</b> .....	19
<b>1.2. Saliva</b> .....	23
<b>1.2.1. Definição</b> .....	23
<b>1.2.2. Secreção</b> .....	23
<b>1.2.3. Composição e características</b> .....	25
<b>1.2.4. Funções</b> .....	27
<b>1.2.5. Comparação com o fluido crevicular gengival</b> .....	32
<b>1.2.6. Oraloma</b> .....	35
<b>2. Imunologia da cavidade oral</b> .....	39
<b>2.1. Sistema imunitário</b> .....	39
<b>2.1.1. Definição, características gerais e funções</b> .....	39
<b>2.1.2. Principais tipos de órgãos e tecidos</b> .....	40
<b>2.1.3. Principais tipos de células</b> .....	41
<b>2.1.3.1. Células fagocitárias</b> .....	41
<b>2.1.3.2. Linfócitos</b> .....	42
<b>2.1.3.3. Células que auxiliam no controlo da inflamação</b> .....	44

<b>2.2. Tipos de imunidade</b> .....	45
<b>2.2.1. Imunidade inata</b> .....	48
<b>2.2.2. Imunidade adaptativa</b> .....	50
<b>2.3. Influência da saliva na imunidade oral</b> .....	53
<b>2.3.1. Biomarcadores imunológicos presentes na saliva</b> .....	53
<b>2.3.1.1. Citocinas</b> .....	53
<b>2.3.1.2. Proteína C-reativa</b> .....	56
<b>2.3.1.3. Metaloproteinases da matriz</b> .....	57
<b>2.3.1.4. Imunoglobulinas</b> .....	57
<b>2.3.2. Outras proteínas da saliva</b> .....	60
<b>2.3.2.1. Histatinas</b> .....	60
<b>2.3.2.2. Cistatinas</b> .....	60
<b>2.3.2.3. Mucinas</b> .....	60
<b>2.3.2.4. Estaterinas</b> .....	61
<b>2.3.2.5. Defensinas</b> .....	61
<b>2.3.2.6. Lisozima</b> .....	61
<b>2.3.2.7. Lactoferrina</b> .....	61
<b>2.3.2.8. Peroxidase</b> .....	62
<b>2.3.2.9. <math>\alpha</math>-amilase</b> .....	62
<b>2.3.2.10. Aglutinina</b> .....	62
<b>2.3.2.11. Calprotectina</b> .....	62
<b>2.3.2.12. Catelicidina</b> .....	63
<b>2.3.2.13. Proteínas ricas em prolina</b> .....	63
<b>2.4. Importância da Imunologia na saúde oral e geral</b> .....	64
<b>III. CONCLUSÃO</b> .....	67
<b>IV. BIBLIOGRAFIA</b> .....	69

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Desenho esquemático da cavidade oral. Adaptado de VanPutte et al., 2020. .....	13
<b>Figura 2</b> – Desenho esquemático de um dente e periodonto. Adaptado de Husain, 2017. .....	17
<b>Figura 3</b> – Representação da localização das glândulas salivares major e percentagens aproximadas da contribuição salivar das glândulas major e minor. Adaptado de Vila et al., 2019. ....	20
<b>Figura 4</b> – Representação esquemática geral das células acinares e ductais que existem numa glândula salivar major. Adaptado de Bowers et al., 2015. ....	21
<b>Figura 5</b> – Principais componentes da saliva total. Adaptado de Hernández & Taylor, 2020. ....	26
<b>Figura 6</b> – Componentes da saliva glandular e do fluido crevicular gengival que contribuem para a imunidade da cavidade oral. Adaptado de Cruchley & Bergmeier, 2018. ....	33
<b>Figura 7</b> – Níveis de organização da informação biológica, por ordem crescente de complexidade. Adaptado de Rosa, 2011. ....	35
<b>Figura 8</b> – Principais características gerais das imunidades inata e adaptativa. Adaptado de Tomar & De, 2014. ....	46
<b>Figura 9</b> – Imunidade adaptativa: ativação e principais funções dos linfócitos B e T. Adaptado de Marshall et al., 2018. ....	52
<b>Figura 10</b> – Representação esquemática geral da estrutura de uma imunoglobulina. Adaptado de Murphy & Weaver, 2017. ....	58

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Funções da saliva relacionadas com os seus componentes e o respetivo modo de ação. Adaptado de Pedersen et al., 2018.....	30
<b>Tabela 2</b> – Biomarcadores salivares associados à periodontite. Adaptado de Zhang et al., 2015. ....	37
<b>Tabela 3</b> – Principais vantagens e desvantagens da utilização da saliva como meio de diagnóstico. Adaptado de Javaid et al., 2016 e Woźniak et al., 2019. ....	38
<b>Tabela 4</b> – Funções dos órgãos linfoides primários e secundários. Adaptado de Scully et al., 2017. ....	40
<b>Tabela 5</b> – Etapas da resposta imunitária. Adaptado de Murphy & Weaver, 2017.....	47
<b>Tabela 6</b> – Principais tipos de células que intervêm na imunidade inata. Adaptado de Marshall et al., 2018. ....	48
<b>Tabela 7</b> – Principais citocinas, respetivas células produtoras e funções. Adaptado de McComb et al., 2019. ....	56
<b>Tabela 8</b> – Principais funções associadas à IgA, IgG e IgM. Adaptado de Marshall et al., 2018. ....	59
<b>Tabela 9</b> – Proteínas da saliva. Adaptado de Patel & Barros, 2015. ....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

**BCR** – Recetor de célula B

**Ca<sup>2+</sup>** – Ião cálcio

**CAM** – Complexo de ataque à membrana

**Cl<sup>-</sup>** – Ião cloreto

**CNK** – Células *natural killer*

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**EGF** – Fator de crescimento epidérmico

**FGF** – Fator de crescimento de fibroblastos

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** – Ião bicarbonato

**IFN** – Interferão

**Ig** – Imunoglobulina

**IL** – Interleucina

**K<sup>+</sup>** – Ião potássio

**LTC** – Linfócitos T citotóxicos

**LTh1** – Linfócitos T *helper* ou auxiliares do tipo 1

**LTh2** – Linfócitos T *helper* ou auxiliares do tipo 2

**LTreg** – Linfócitos T reguladores

**MALT** – Tecido linfoide associado à mucosa

**MMPs** – Metaloproteinases da matriz

**MUC** – Mucina

**Na<sup>+</sup>** – Ião sódio

**PAMPs** – Padrões moleculares associados a agentes patogénicos

**PCR** – Proteína C-reativa

**PMNs** – Neutrófilos polimorfonucleares

**PRRs** – Recetores de reconhecimento de padrões

**RNA** – Ácido ribonucleico

**TCR** – Recetor de célula T

**TNF** – Fator de necrose tumoral

## I. INTRODUÇÃO

Anteriormente, o conhecimento acerca do corpo humano era baseado apenas na sua anatomia. Não existiam técnicas de microscopia que permitissem a sua exploração detalhada, a nível histológico, celular e molecular. Mais tarde, com o incremento do conhecimento, já se tornou possível compreender muitos dos mecanismos que ocorrem a nível microscópico (Rosa, 2011).

A cavidade oral, também designada de boca, é uma estrutura do corpo humano com uma organização anatómica e fisiológica bastante complexa. Para além dos seus componentes anatómicos, visíveis macroscopicamente, existem, também, diversos elementos moleculares, que se encontram essencialmente na saliva (Rosa, 2011).

A saliva total é o somatório do fluido produzido e secretado pelas glândulas salivares e do fluido crevicular gengival. Apresenta uma composição diversificada e desempenha um conjunto de funções biológicas importantes para o bom funcionamento do organismo humano (Roblegg et al., 2019).

Está descrito que a saliva, sendo um fluido biológico multifuncional, tem uma grande aplicabilidade prática, nomeadamente ao nível da genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, interactómica e fisiómica (Rosa, 2011). Atualmente, evidencia-se a sua utilização em testes genéticos laboratoriais. São efetuadas análises às amostras de material genético existente na saliva (ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA), proteínas e outros metabolitos), de modo a detetar doenças genéticas e metabólicas, como a periodontite e a gengivite. Os testes realizados à saliva, pela sua facilidade na colheita, apresentam um conjunto de vantagens, sendo que constituem um meio importante para elaborar um diagnóstico acerca das condições em que a cavidade oral se encontra. Permitem, também, avaliar a presença de determinados elementos, designados de biomarcadores, que fornecem informações relevantes acerca do estado de saúde geral do organismo (Woźniak et al., 2019).

É importante referir que o meio oral constitui a porta de entrada de vários agentes externos ao próprio organismo humano, entre os quais se destacam os microrganismos, que contribuem para a alteração da homeostasia da cavidade oral (Vila et al., 2019).

Muitas das espécies microbiológicas que invadem o ambiente oral, nomeadamente bactérias e vírus prejudiciais, são responsáveis pelo aparecimento e desenvolvimento de

múltiplas doenças orais e também sistêmicas. A saúde oral está diretamente relacionada com a saúde geral de um indivíduo, sendo que, quando surge alguma perturbação a nível oral, esta pode dar origem a patologias nos restantes sistemas orgânicos (Kane, 2017).

De modo a garantir a integridade fisiológica da cavidade oral e evitar a ocorrência de doenças orais e sistêmicas, é fundamental o papel que a saliva desempenha na proteção das estruturas orais (Pedersen et al., 2018).

A saliva tem uma importante ação imunológica. Na sua composição, existem proteínas que apresentam propriedades antimicrobianas, essenciais para a defesa da cavidade oral contra os agentes patogénicos. Muitas destas proteínas imunológicas intervêm nos processos de imunidade inata e adaptativa e pertencem ao grupo dos biomarcadores salivares (Ahsan, 2018).

As imunidades inata e adaptativa constituem os componentes principais do sistema imunitário. Atuam de forma associada e dinâmica, com o intuito de desencadear respostas imunológicas eficazes (Medina, 2016).

Este trabalho de revisão narrativa tem como objetivo atualizar o conhecimento relativo às diversas propriedades da saliva, mais especificamente, a sua influência na proteção imunológica da cavidade oral.

Relativamente às referências bibliográficas, foi efetuada uma revisão da literatura científica, através da pesquisa de fontes obtidas nas plataformas PubMed, Medline, B-on e Google Scholar. Foram utilizados documentos de várias tipologias, nomeadamente: artigos científicos, teses e livros sobre os assuntos abordados neste trabalho. Foi dada preferência aos documentos mais recentes, principalmente dos últimos cinco anos, mas também a outros anteriores com conteúdo científico relevante.

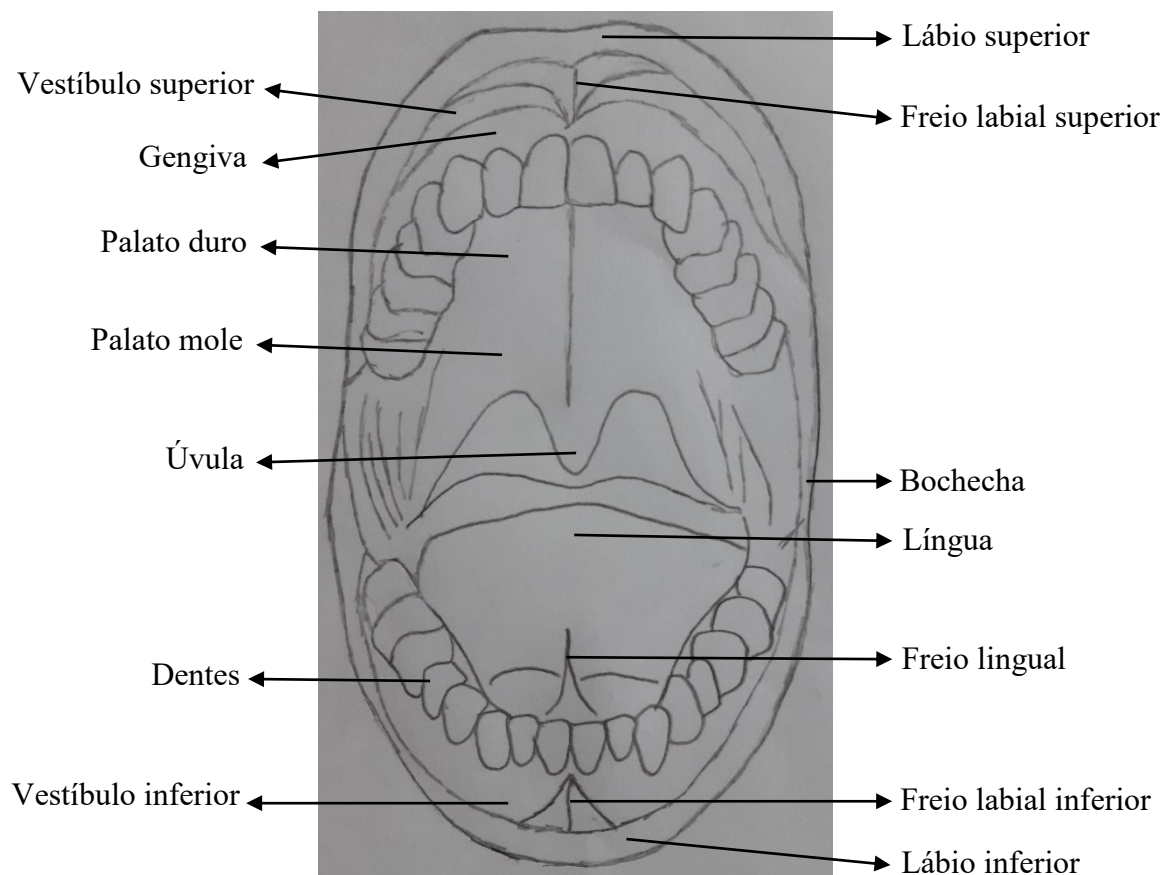
## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Biologia da cavidade oral

A Biologia Oral dedica-se ao estudo dos vários processos biológicos que ocorrem na cavidade oral. É importante abordar a cavidade oral como um todo. Assim, deve-se ter em consideração não só as suas estruturas anatómicas, mas também a saliva, o seu fluido envolvente, onde ocorrem diversos mecanismos a nível molecular (Rosa, 2011).

#### 1.1. Estruturas anatómicas da cavidade oral

Em termos anatómicos, a cavidade oral (Figura 1) é constituída por várias estruturas principais a considerar, designadamente: lábios, bochechas, palato, amígdalas, língua, dentes, periodonto, mucosa oral e glândulas salivares (Madani et al., 2014; Rosa, 2011; VanPutte et al., 2020). Além disso, pode ser dividida em duas partes: o vestíbulo, que corresponde à área localizada entre os lábios ou bochechas e os dentes; e a cavidade oral propriamente dita, que se encontra medialmente aos dentes (VanPutte et al., 2020).



**Figura 1** – Desenho esquemático da cavidade oral. Adaptado de VanPutte et al., 2020.

A cavidade oral apresenta os seguintes limites anatómicos: os lábios, como limite anterior; a orofaringe, como limite posterior; as bochechas, como limites laterais; o palato, como limite superior; e o pavimento da boca, como limite inferior (Madani et al., 2014).

### **1.1.1. Lábios e bochechas**

Os lábios são elementos musculares constituídos pelo músculo orbicular da boca, tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Devido à sua vascularização, apresentam uma coloração característica, que varia desde o rosa-avermelhado ao vermelho escuro. A superfície labial externa é revestida por pele, com epitélio estratificado queratinizado; e a margem labial interna é contínua com a mucosa da cavidade oral. Além disso, os lábios superior e inferior têm pregas mucosas associadas, designadas de freios (VanPutte et al., 2020).

Os lábios são formados por quatro camadas de tecido: cutâneo, muscular, glandular e mucoso. Os pontos de união das extremidades dos lábios superior e inferior denominam-se de comissuras labiais (Madani et al., 2014).

As bochechas correspondem às estruturas laterais da cavidade oral. A parte externa é revestida por pele; e a parte interna é constituída por mucosa com epitélio pavimentoso estratificado. Na sua composição, encontra-se, também, o músculo bucinador e uma parte adiposa, que contribui para o formato facial (VanPutte et al., 2020).

É importante referir que os lábios e as bochechas intervêm em dois processos biológicos fundamentais, nomeadamente: na mastigação, em que ajudam a manter os alimentos no interior da cavidade oral, enquanto os dentes exercem a sua ação; e na fala, com grande influência na articulação das palavras (VanPutte et al., 2020).

### **1.1.2. Palato e amígdalas faríngeas**

O palato consiste na estrutura superior da cavidade oral. É constituído por duas partes: uma região anterior, designada de palato duro, formada por osso; e uma região posterior, denominada de palato mole, não óssea, composta por músculo esquelético e tecido conjuntivo. Apresenta, também, um prolongamento a nível posterior, que corresponde à úvula. Além disso, o palato forma uma barreira entre as cavidades oral e nasal. Desta forma, impede que os alimentos passem de uma região para a outra, durante os processos de mastigação e deglutição (Madani et al., 2014; VanPutte et al., 2020).

De referir, também, que o palato pode apresentar diferentes formas, tais como em U ou em V. Na linha média, existe uma elevação, designada de rafe palatina e, na região mais

anterior do palato, é possível encontrar rugosidades, denominadas de rugas palatinas (Madani et al., 2014).

As amígdalas faríngeas são constituídas pelas amígdalas palatinas, amígdalas linguais e adenoides que, no seu conjunto, formam o designado anel de Waldeyer (Coleman et al., 2018; McHanwell, 2016).

As amígdalas palatinas correspondem a duas estruturas com formato oval, localizadas uma em cada lado da região posterior da cavidade oral, ao nível da orofaringe. São constituídas por agregados de tecido linfoide (McDonald, 2016; VanPutte et al., 2020). Além disso, desempenham importantes funções, designadamente, na proteção contra bactérias e outras substâncias prejudiciais que entrem na faringe, a partir da cavidade oral ou da região nasal (VanPutte et al., 2020).

As amígdalas linguais são estruturas constituídas por pequenas glândulas e por uma grande quantidade de tecido linfoide. Localizam-se na parte posterior do dorso da língua (VanPutte et al., 2020). Apresentam um tamanho variável e estendem-se até à região da epiglote (Costello et al., 2016). Tal como as amígdalas palatinas, desempenham, também, funções protetoras contra os agentes patogénicos que invadem a mucosa oral (Coleman et al., 2018).

As adenoides consistem em massas de tecido linfoide, localizadas no teto e na parede posterior da nasofaringe. Apresentam um formato aproximadamente triangular, com o seu ápex a apontar para o septo nasal (McHanwell, 2016). Desempenham funções semelhantes às amígdalas, na defesa imunológica das mucosas (Chaker, 2016).

### **1.1.3. Língua**

A língua é uma estrutura muscular que ocupa uma grande parte da cavidade oral. A sua porção posterior encontra-se fixa, enquanto que a sua parte anterior é relativamente móvel. Apresenta uma união ao pavimento da cavidade oral, através de uma prega de tecido, designada de freio lingual (Madani et al., 2014; VanPutte et al., 2020).

A língua é constituída por dois tipos de músculos, nomeadamente: os músculos intrínsecos, que se encontram na própria língua, e atuam nos processos de deglutição, ao permitirem o seu achatamento e elevação; e os músculos extrínsecos, localizados fora da língua, mas associados, e permitem o seu movimento em várias direções (McDonald & Creanor, 2016; VanPutte et al., 2020).

Além disso, a língua encontra-se coberta por epitélio pavimentoso estratificado e está dividida em duas partes pelo sulco terminal. Os dois terços anteriores da superfície da língua são constituídos por papilas, sendo que algumas apresentam recetores gustativos. O terço posterior não é composto por papilas, tendo somente alguns terminais gustativos. É constituído por pequenas glândulas e por um conjunto de tecido linfoide, que forma a amígdala lingual (VanPutte et al., 2020).

As papilas conferem a textura característica da superfície dorsal da língua. Existem diferentes tipos de papilas, nomeadamente: circunvaladas, em forma de V, localizadas no terço posterior; foliadas, situadas nas superfícies laterais; filiformes, com formato fino e longo, presentes em toda a superfície dorsal; e fungiformes, em forma de cogumelo, que se encontram na ponta e nas superfícies laterais (Madani et al., 2014; Qin et al., 2017).

A língua desempenha importantes funções. Permite a movimentação dos alimentos no interior da cavidade oral e, juntamente com os lábios e as gengivas, ajuda a manter os alimentos em posição, durante o processo de mastigação. Intervém, também, no processo de deglutição. De referir, ainda, que se trata de uma estrutura sensorial do paladar e é fundamental para a fala (Madani et al., 2014; McDonald & Creanor, 2016; Qin et al., 2017; VanPutte et al., 2020).

#### **1.1.4. Dentes e periodonto**

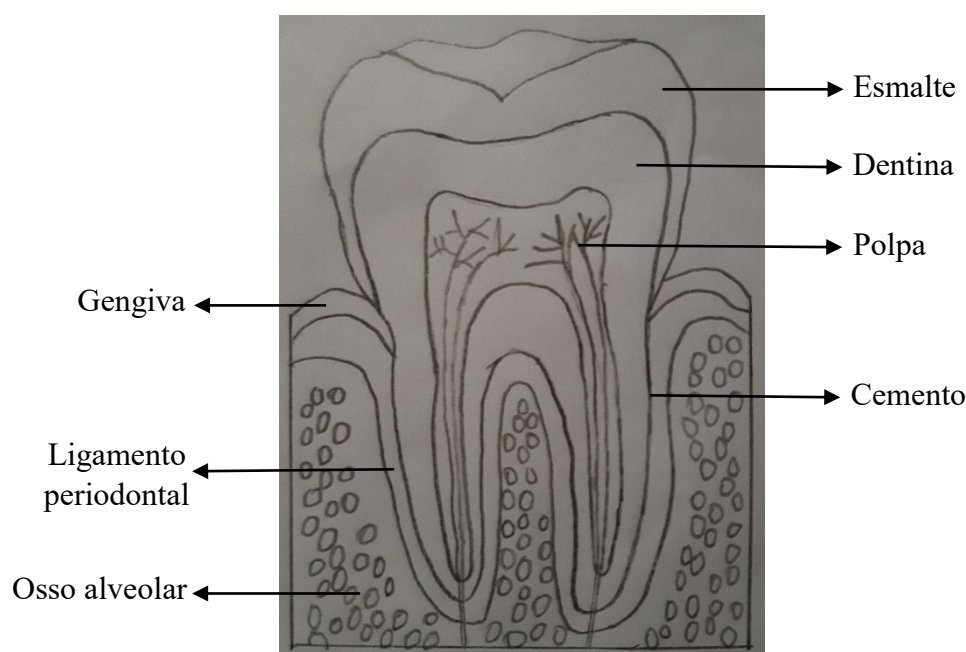
A cavidade oral é constituída por duas arcadas dentárias: superior/maxilar e inferior/mandibular. Além disso, pode ser dividida em quatro quadrantes: superior direito, superior esquerdo, inferior direito e inferior esquerdo (Creanor, 2016; VanPutte et al., 2020).

Existem dois tipos de dentição: a dentição decídua, também conhecida como dentição de leite ou primária; e a dentição permanente, também designada de adulta ou secundária. A dentição decídua é, normalmente, constituída por vinte dentes, sendo que existem em cada quadrante um incisivo central, um incisivo lateral, um canino e dois molares. A dentição permanente é, geralmente, composta por trinta e dois dentes, sendo que existem em cada quadrante um incisivo central, um incisivo lateral, um canino, dois pré-molares e três molares. Muitas vezes, os terceiros molares estão ausentes na arcada dentária, devido à necessidade de terem sido extraídos, por exemplo, em situações de falta de espaço para erupcionarem, dor, irritação e infeção (Husain, 2017; Madani et al., 2014; VanPutte et al., 2020).

Em termos anatômicos, um dente é uma estrutura constituída por uma coroa, um colo e uma raiz. A coroa apresenta uma ou mais cúspides (pontas), sendo designada, na sua totalidade, por coroa anatômica. A parte da coroa que se encontra exposta na cavidade oral, que é visível, denomina-se de coroa clínica. O colo refere-se à porção do dente situada entre a coroa e a raiz. A raiz corresponde à parte maior do dente, que permite a sua fixação na arcada dentária (VanPutte et al., 2020).

Está descrito que existem variações morfológicas da coroa e da raiz, de acordo com o tipo de dente e a sua localização na cavidade oral. Um dente pode apresentar apenas uma raiz ou mais do que uma raiz (Creanor, 2016; Husain, 2017). Cada dente é composto por quatro ou cinco faces, sendo que todos têm as faces vestibular, palatina ou lingual, mesial e distal. No caso dos posteriores, existe, também, a face oclusal (Husain, 2017).

Um dente (Figura 2) é constituído por quatro tecidos dentários principais: o esmalte, a dentina, o cemento e a polpa. O periodonto refere-se ao conjunto de elementos ao redor do dente, que lhe conferem suporte: a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar (Husain, 2017; Madani et al., 2014).



**Figura 2** – Desenho esquemático de um dente e periodonto. Adaptado de Husain, 2017.

A polpa dentária é um tecido mole, não mineralizado, localizado no interior do dente, que contém vasos sanguíneos e nervos. Apresenta funções nutritivas e sensoriais; sendo constituída por duas partes: a câmara pulpar e o canal radicular. A câmara pulpar localiza-se no centro da coroa do dente (Husain, 2017). O canal radicular refere-se à

região pulpar situada dentro da raiz, que termina num orifício, o forâmen apical, por onde saem os vasos e os nervos (Husain, 2017; VanPutte et al., 2020). A polpa é revestida por uma camada de células e tecido calcificado, designada de dentina. Ao nível da coroa, a dentina encontra-se recoberta por uma substância com elevada dureza e acelular, o esmalte, que atua na proteção do dente. Ao nível da raiz, a dentina é recoberta por uma outra substância, o cimento radicular, que contribui para a fixação do dente no osso alveolar (VanPutte et al., 2020). O esmalte, a dentina e o cimento são tecidos duros, mineralizados (Husain, 2017).

O ligamento periodontal atua na fixação dos dentes em cavidades no osso alveolar, designadas de alvéolos dentários, na mandíbula e na maxila (VanPutte et al., 2020).

A gengiva corresponde ao tecido mole que reveste o osso alveolar e encontra-se diretamente associada às raízes dos dentes (Husain, 2017; Madani et al., 2014). É constituída por tecido conjuntivo denso e epitélio pavimentoso estratificado (VanPutte et al., 2020). Além disso, apresenta duas porções: a gengiva inserida e a gengiva livre. Entre a gengiva livre e o dente existe um espaço, designado de sulco gengival, no qual se encontra presente um líquido, o fluido crevicular (Yu et al., 2019).

Os dentes desempenham importantes funções, nomeadamente: na mastigação, em que atuam na trituração dos alimentos; na fala, com influência na articulação das palavras (Creanor & Ali, 2016; VanPutte et al., 2020); e na estética (Creanor & Ali, 2016).

#### **1.1.5. Mucosa oral**

A mucosa oral corresponde a uma estrutura húmida que reveste o interior da cavidade oral. É constituída por epitélio pavimentoso estratificado, tecido conjuntivo e vasos sanguíneos; e tem, normalmente, uma cor rosa (Ali, 2016; Cruchley & Bergmeier, 2018).

No entanto, a coloração da mucosa pode ser variável, devido a determinados fatores, tais como: o grau de vascularização, queratinização e a espessura do epitélio. Geralmente, em situações de inflamação, apresenta uma cor mais avermelhada. Relativamente ao seu aspeto, a mucosa é mais lisa do que a pele, exceto na parte dorsal da língua, na gengiva e na região das rugas palatinas (Cruchley & Bergmeier, 2018).

Está descrito que, em determinados indivíduos, pode existir na mucosa das bochechas uma linha branca de tecido queratinizado, designada de linha alba. Esta linha situa-se na

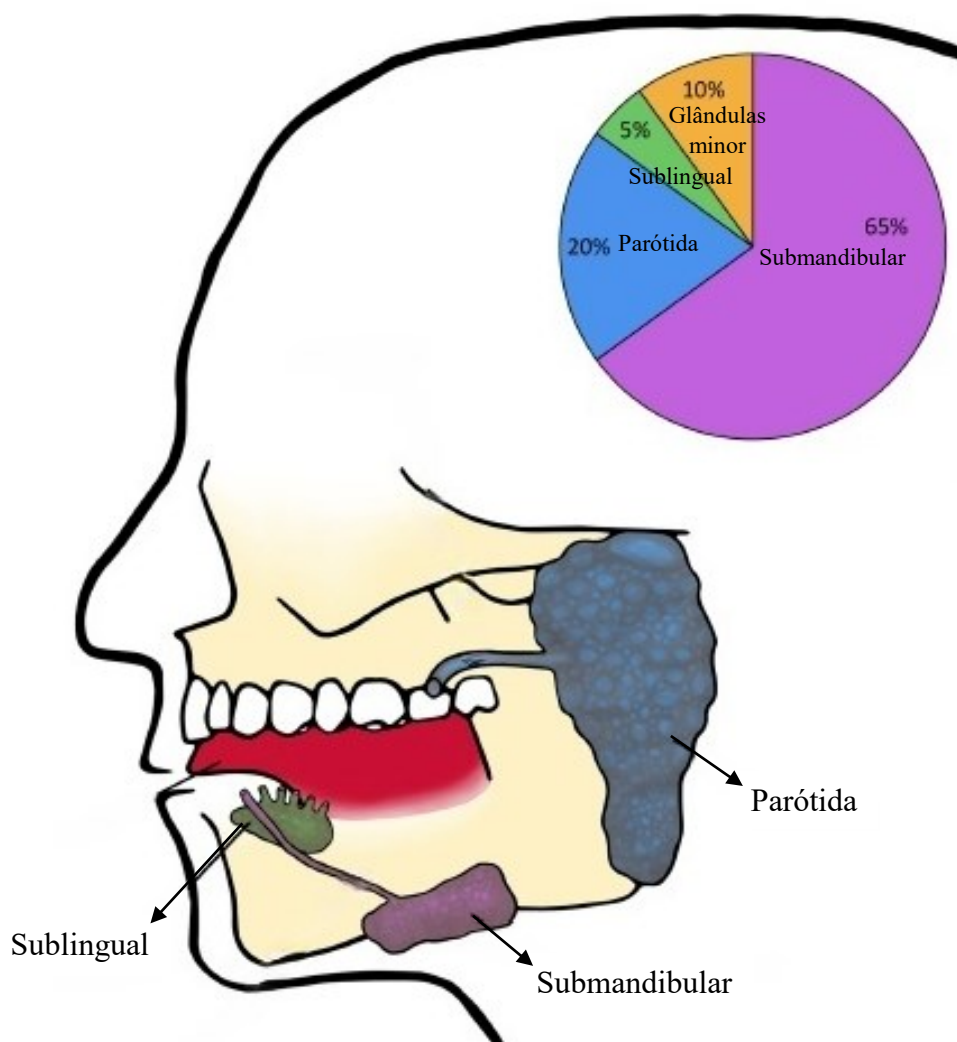
direção do plano oclusal dos dentes; e pode ser causada por situações de mordida ou pela ação abrasiva de restaurações dentárias rugosas (Cruchley & Bergmeier, 2018).

Existem três tipos de mucosa oral, de acordo com a sua localização na cavidade oral, designadamente: mucosa mastigatória, mucosa de revestimento e mucosa especializada. A mucosa mastigatória localiza-se no palato duro e na gengiva; sendo queratinizada, de modo a resistir às forças da mastigação. A mucosa de revestimento encontra-se nas bochechas, na superfície labial interna, no palato mole, no pavimento da boca, na superfície ventral/inferior da língua e na mucosa alveolar; sendo macia e não queratinizada. A mucosa especializada situa-se na superfície dorsal da língua; sendo constituída por uma grande quantidade de papilas gustativas e terminações nervosas sensoriais (Ali, 2016; Cruchley & Bergmeier, 2018).

A mucosa oral tem um papel relevante na defesa da cavidade oral contra microrganismos, substâncias prejudiciais e lesões mecânicas. Esta capacidade protetora é possível, devido à estrutura do epitélio e à presença de componentes da imunidade. Além disso, apresenta funções sensoriais relacionadas com determinados estímulos, tais como: a dor, o toque, a temperatura e o paladar (Cruchley & Bergmeier, 2018).

#### **1.1.6. Glândulas salivares**

As glândulas salivares (Figura 3) são estruturas exócrinas que produzem saliva. Podem ser divididas em glândulas salivares major e minor. Existem três pares de glândulas salivares major, com uma localização bilateral, nomeadamente: a parótida, a submandibular e a sublingual, que produzem cerca de 90% do total da saliva. As glândulas salivares minor são responsáveis pela secreção de aproximadamente 10% do total da saliva (Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018; Vila et al., 2019). Relativamente à contribuição salivar de cada uma das glândulas major, a parótida produz cerca de 20% do total da saliva glandular, a submandibular cerca de 65% e a sublingual aproximadamente 5% (Vila et al., 2019).



**Figura 3** – Representação da localização das glândulas salivares major e percentagens aproximadas da contribuição salivar das glândulas major e minor. Adaptado de Vila et al., 2019.

A parótida corresponde à maior glândula salivar, sendo constituída por uma cápsula com fibras de tecido conjuntivo. Apresenta um canal excretor, designado de canal de Stensen, com a sua abertura localizada ao nível do segundo molar superior (Patel & Barros, 2015). Situa-se à frente e abaixo da orelha (Vila et al., 2019). Pesa entre 15 a 30 gramas, aproximadamente (Chojnowska et al., 2018).

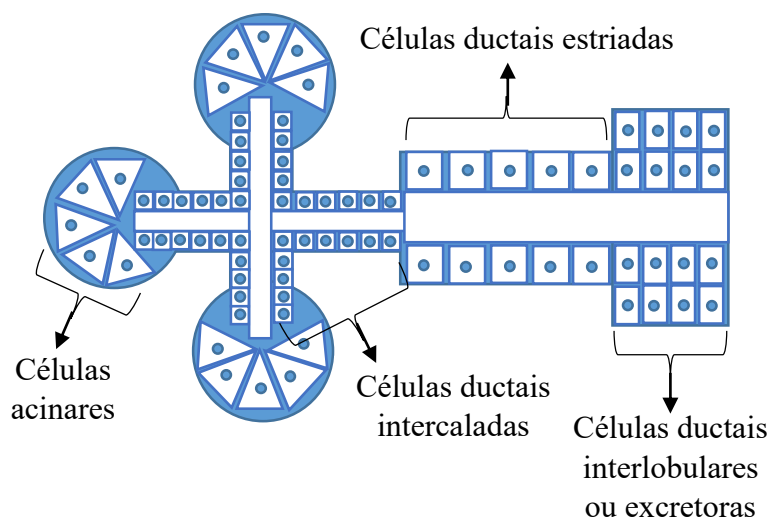
A submandibular consiste numa glândula com cerca de metade do tamanho da parótida, sendo revestida por uma cápsula. Tem um canal excretor, denominado de canal de Wharton, com a sua abertura situada na região anterior do pavimento da cavidade oral (Patel & Barros, 2015). Localiza-se na área abaixo da mandíbula (Vila et al., 2019). Pesa, aproximadamente, entre 7 a 16 gramas (Chojnowska et al., 2018).

A sublingual é a glândula salivar major mais pequena e, ao contrário da parótida e da submandibular, não é encapsulada. Possui entre 8 a 20 canais excretores, designados de canais de Rivinus, com a sua abertura localizada ao nível do freio lingual. Vários destes canais podem-se juntar, formando um canal comum, denominado de canal de Bartholin, que, por sua vez, pode estar associado ao canal de Wharton (Patel & Barros, 2015). Encontra-se na região abaixo da língua (Vila et al., 2019). Pesa cerca de 3 a 5 gramas (Chojnowska et al., 2018).

As glândulas salivares minor são mais simples, sendo que apresentam um único canal excretor. Existem cerca de 600 a 1000 glândulas minor, que se encontram distribuídas na mucosa oral, em várias estruturas, tais como: nos lábios, nas bochechas, no palato, na língua e nas superfícies retromolares (Bowers et al., 2015; Hernández & Taylor, 2020; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018). Podem, também, ser encontradas no pavimento da boca, na úvula, na faringe e na laringe (Patel & Barros, 2015).

De referir que, na língua, existem três tipos de glândulas minor, designadamente: as glândulas de Weber, localizadas ao longo do bordo lateral da língua; as glândulas de von Ebner, que se encontram ao redor das papilas circunvaladas; e as glândulas de Blandin e Nuhn, situadas na região anterior da superfície ventral da língua (Bowers et al., 2015).

A nível histológico, as glândulas salivares major são constituídas por dois tipos de células: as células acinares e as células ductais (Figura 4), que atuam de forma dinâmica, desde a produção do fluido salivar até à sua libertação na cavidade oral (Bowers et al., 2015; Hernández & Taylor, 2020; Roblegg et al., 2019).



**Figura 4** – Representação esquemática geral das células acinares e ductais que existem numa glândula salivar major. Adaptado de Bowers et al., 2015.

As células acinares são responsáveis pela produção da saliva, sendo que formam conjuntos, designados de ácinos, que correspondem às unidades de secreção da glândula salivar. Podem ser divididas em dois tipos: as células serosas, que produzem uma saliva mais fluida, rica em água e enzimas; e as células mucosas, que produzem uma saliva mais espessa, rica em glicoproteínas salivares, as mucinas (Bowers et al., 2015; Hernández & Taylor, 2020).

As células ductais formam um sistema com ramificações, que permite a modificação da saliva e o seu transporte desde os ácinos até à cavidade oral, onde é libertada. Podem ser divididas em três tipos: as células intercaladas, as células estriadas e as células interlobulares ou excretoras que pertencem, respetivamente, à primeira, segunda e terceira partes do ducto (Bowers et al., 2015; Hernández & Taylor, 2020). De acordo com o tipo de glândula salivar, os ductos podem apresentar variações nas suas dimensões, nomeadamente ao nível do comprimento e do diâmetro (Pedersen et al., 2018).

Está, também, descrito que existem células ao redor dos ácinos e dos ductos intercalados, designadas de células mioepiteliais. Estas células encontram-se organizadas de forma diferente nas várias glândulas salivares e têm a capacidade de contração (Pedersen et al., 2018). De referir que auxiliam a glândula no processo de transporte do fluido salivar até à cavidade oral (Roblegg et al., 2019).

De mencionar que as glândulas salivares major têm uma composição diversificada. Para além dos vários tipos de células constituintes, são, também, formadas por um conjunto de vasos sanguíneos e nervos (Pedersen et al., 2018).

As glândulas salivares major podem ser classificadas quanto ao tipo de células acinares que apresentam. Assim sendo, a parótida é serosa, constituída por células serosas; a submandibular é mista, composta por células serosas e mucosas, no entanto, tem maior quantidade de células serosas; e a sublingual é, também, mista, mas com maior número de células mucosas (Chojnowska et al., 2018; VanPutte et al., 2020).

Alguns autores classificaram, também, os três tipos de glândulas minor que existem na língua. Está descrito que as de Weber são mucosas; as de von Ebner são serosas; e as de Blandin e Nuhn são mistas (Bowers et al., 2015).

De modo a facilitar a execução de funções como a mastigação e a fala, é importante que a cavidade oral se mantenha húmida, sendo fundamental o papel das glândulas salivares

major e minor. As secreções salivares produzidas, que podem ser serosas, mucosas ou seromucosas, permitem a hidratação dos tecidos orais (Qin et al., 2017). O fluido salivar libertado pelas várias glândulas confere proteção às estruturas dentárias e à mucosa oral (Proctor, 2018).

## **1.2. Saliva**

### **1.2.1. Definição**

Relativamente à sua origem, a saliva glandular consiste num fluido biológico produzido e libertado pelas glândulas salivares major e minor na cavidade oral. Apresenta uma variedade de componentes e de funções (Castañeda & Moya, 2012; Chojnowska et al., 2018; Fatima et al., 2020; Rathnayake et al., 2017; Slowey, 2015; Sousa et al., 2019).

A saliva produzida nas glândulas salivares é estéril, mas deixa de o ser, assim que é libertada na cavidade oral. A sua composição é alterada imediatamente, devido à mistura que ocorre com os componentes existentes no meio oral (Castañeda & Moya, 2012). Deste modo, a saliva total pode ser definida, no seu todo, como uma solução complexa, constituída pela secreção proveniente das glândulas salivares, bem como por fluido crevicular gengival (Zhang et al., 2016).

Além disso, é possível definir dois tipos de saliva: a saliva não estimulada e a saliva estimulada. A saliva não estimulada refere-se ao fluido produzido em repouso, sem estímulos, principalmente a partir da região abaixo da língua; e tem como objetivo manter a lubrificação das várias estruturas da cavidade oral. A saliva estimulada é o fluido cuja produção ocorre mediante estímulos, por exemplo, musculares ou olfativos; e corresponde à maior quantidade da saliva secretada diariamente (Fatima et al., 2020).

### **1.2.2. Secreção**

A secreção salivar glandular consiste num processo controlado pelo sistema nervoso autónomo (Castañeda & Moya, 2012; Pedersen et al., 2018; Woźniak et al., 2019). De referir que a sua regulação é efetuada através de vias reflexas, sendo que existe uma via aferente, o centro salivar e uma via eferente (Pedersen et al., 2018).

O reflexo salivar pode ser desencadeado pelo paladar e pela mastigação, bem como por estímulos associados ao olfato, à dor, à temperatura e ao pensamento. Relativamente ao paladar, o reflexo resulta da ativação de quimiorreceptores presentes nas papilas gustativas da língua. Em relação à mastigação, o reflexo ocorre devido à ativação de

mecanorreceptores que existem ao nível do ligamento periodontal e, ainda, pela ativação de outros recetores que se encontram na cavidade oral. Os núcleos sensoriais transmitem esse conjunto de informações ao centro salivar, localizado no cérebro; e as vias reflexas conduzem os impulsos sensoriais para se iniciar a secreção salivar (Pedersen et al., 2018).

Mediante um estímulo, os impulsos nervosos aferentes são conduzidos para o centro salivar e para as estruturas cerebrais superiores. A partir daqui, são enviados impulsos eferentes para as células das glândulas salivares, através da via eferente. Esta via é constituída por neurónios parassimpáticos e simpáticos, que atuam de forma associada e são responsáveis pela inervação das glândulas salivares. De modo geral, os neurónios parassimpáticos predominam sobre os simpáticos. Assim que as glândulas recebem a informação, iniciam a secreção do fluido salivar (Pedersen et al., 2018).

Está descrito que a atividade parassimpática contribui para a produção de uma grande quantidade de saliva, com baixa concentração de proteínas; enquanto que a atividade simpática é responsável por uma menor secreção de saliva, com elevada concentração de proteínas (Pedersen et al., 2018). A saliva produzida pela ação do sistema parassimpático é mais fluida e, no caso do sistema simpático, é mais viscosa (Castañeda & Moya, 2012).

A secreção do fluido salivar é um mecanismo ativo, dependente de energia, no qual as células acinares são responsáveis (Ekström et al., 2017). Este processo ocorre em duas etapas, designadamente: a formação da saliva primária e a sua modificação a nível ductal (Castañeda & Moya, 2012; Pedersen et al., 2018).

Numa situação de repouso, sem estimulação das glândulas salivares, existe uma elevada concentração de iões potássio ( $K^+$ ) e cloreto ( $Cl^-$ ) nas células acinares (Patel & Barros, 2015).

Quando se inicia a estimulação glandular, ocorre a libertação de neurotransmissores. Estes ligam-se aos respetivos recetores, localizados na membrana da célula acinar, sendo ativada uma cascata de reações bioquímicas (Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018). Relativamente ao sistema parassimpático, o principal neurotransmissor é a acetilcolina, que se liga aos recetores colinérgicos muscarínicos dos tipos M1 e M3. Em relação ao sistema simpático, o principal neurotransmissor é a noradrenalina, que se liga aos recetores adrenérgicos dos tipos  $\alpha 1$  e  $\beta 1$ . De referir que a secreção de proteínas é induzida pela ligação da noradrenalina a recetores  $\beta 1$ , enquanto que a libertação do líquido que

funciona como transportador dessas proteínas ocorre devido à ligação a recetores  $\alpha 1$  (Pedersen et al., 2018).

No interior da célula, há um aumento da concentração de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que conduz à ativação de canais iónicos de  $\text{K}^+$  e de  $\text{Cl}^-$ . Através destes canais, o  $\text{K}^+$  e o  $\text{Cl}^-$  saem do citoplasma da célula para o interstício e para o lúmen, respetivamente. O aumento da concentração de  $\text{Cl}^-$  no lúmen desencadeia o transporte de sódio ( $\text{Na}^+$ ) do interstício para o lúmen, de modo a estabelecer uma neutralização. A pressão osmótica permite o transporte da água para o lúmen, com a formação de uma secreção isotónica, designada de saliva primária, que possui uma composição idêntica à do plasma (Ekström et al., 2017; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018).

Posteriormente, a saliva primária é transportada e sofre alterações ao nível dos ductos estriados, nos quais a permeabilidade à água, é baixa. Nestes ductos, devido ao gradiente de concentração, há reabsorção dos iões  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , enquanto que os iões bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e  $\text{K}^+$  são adicionados. Forma-se, assim, uma saliva hipotónica, que é libertada na cavidade oral (Ekström et al., 2017; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018).

A saliva resultante do fluido crevicular gengival é um transudado com composição semelhante ao plasma. Em situações de gengivite/periodontite, aumentam os componentes celulares, sobretudo os neutrófilos, e moleculares, assumindo características inflamatórias compatíveis com exsudado (Hernández & Taylor, 2020).

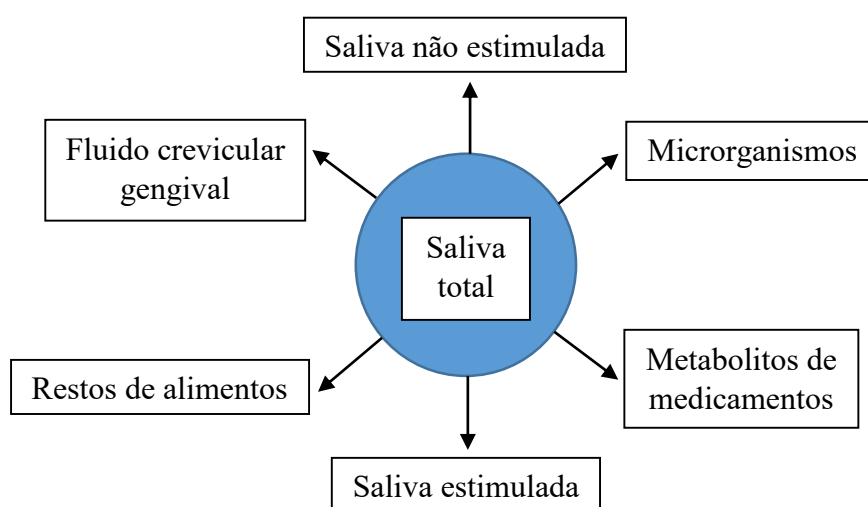
Existem determinados fatores que podem afetar a secreção salivar, tais como: o grau de hidratação corporal, em que foi demonstrado que a desidratação aguda está relacionada com a diminuição da secreção de saliva; o tamanho das glândulas salivares; e a perda de ácidos secretores (Pedersen et al., 2018).

### **1.2.3. Composição e características**

A saliva é constituída por cerca de 99% de água e 1% de componentes inorgânicos e orgânicos. Os componentes inorgânicos são os eletrólitos, como sódio, potássio, cloreto, cálcio, bicarbonato, fosfato, flúor, magnésio, entre outros. Os componentes orgânicos consistem em proteínas, enzimas, imunoglobulinas, fatores antimicrobianos, compostos azotados, entre outros (Ahsan, 2018; Castañeda & Moya, 2012; Khurshid et al., 2016; Zhang et al., 2016). Existem vários constituintes proteicos, como por exemplo: amilase salivar, mucinas, histatinas, cistatinas e lisozimas (Roblegg et al., 2019).

Na composição da saliva, é possível encontrar elementos como DNA, RNA e proteínas, que pertencem ao grupo dos biomarcadores (Ahsan, 2018; Kaczor-Urbanowicz et al., 2016; Khurshid et al., 2016; Roblegg et al., 2019; Wang et al., 2016; Zhang et al., 2016).

De mencionar, ainda, a presença de outros componentes que se misturam com a saliva (glandular) na cavidade oral, tais como: fluido crevicular gengival, restos de alimentos, microrganismos e células descamativas da mucosa oral (Bowers et al., 2015; Castañeda & Moya, 2012). Todos estes elementos, bem como metabolitos de medicamentos formam, no seu conjunto, a saliva total (Figura 5), que é, também, constituída pela saliva não estimulada e estimulada (Hernández & Taylor, 2020).



**Figura 5** – Principais componentes da saliva total. Adaptado de Hernández & Taylor, 2020.

A composição da saliva total de cada indivíduo pode apresentar variações, devido a determinados fatores, nomeadamente: os hábitos de higiene oral; a prática de atividade física; o tipo de alimentos ingeridos; a presença de patologias sistémicas; e a constituição genética e imunológica individual (Hernández & Taylor, 2020).

Relativamente aos componentes salivares, é referido que o fluido salivar proveniente da glândula parótida contém elevada quantidade de bicarbonato e amilase, enquanto que a secreção com origem na glândula submandibular apresenta um alto teor de cálcio e mucinas (Castañeda & Moya, 2012).

Em condições normais, a saliva caracteriza-se por ser um fluido incolor e sem cheiro (Zhang et al., 2016). É ligeiramente ácida, com um valor de pH normal entre 6 e 7

(Kaczor-Urbanowicz et al., 2016; Kerr & Tribble, 2015; Khurshid et al., 2016; Roblegg et al., 2019; Wang et al., 2016).

Num indivíduo saudável, a quantidade de saliva produzida diariamente varia entre 0,5 e 1,5 litros (Bowers et al., 2015; Castañeda & Moya, 2012; Kaczor-Urbanowicz et al., 2016; Khurshid et al., 2016; Rathnayake et al., 2017; Roblegg et al., 2019). A sua produção oscila ao longo do dia (Castañeda & Moya, 2012).

Além disso, é possível comparar os dois tipos de saliva, não estimulada e estimulada, relativamente a determinados parâmetros. Está descrito que a saliva não estimulada é bastante hipotónica, com um pH neutro ou ligeiramente ácido; enquanto que a saliva estimulada é menos hipotónica, com um pH alcalino (Hernández & Taylor, 2020). Numa situação normal, no indivíduo adulto, a saliva não estimulada tem um fluxo salivar contínuo de cerca de 0,25 a 0,35 mililitros por minuto; e a saliva estimulada apresenta um fluxo de 1 a 3 mililitros por minuto, aproximadamente. Estes valores podem variar de indivíduo para indivíduo (Almeida et al., 2008).

A concentração de proteínas existentes na composição da saliva é inversamente proporcional à taxa de fluxo salivar. Quando há uma elevada taxa de fluxo salivar, a saliva produzida apresenta uma menor concentração de proteínas, sendo mais isotónica em relação ao plasma. Nas situações em que há uma baixa taxa de fluxo salivar, a saliva libertada tem uma maior concentração de proteínas, sendo mais hipotónica relativamente ao plasma (Hernández & Taylor, 2020).

#### 1.2.4. Funções

A saliva desempenha um conjunto de funções (Tabela 1), fundamentais para manter uma boa saúde oral e geral. É importante referir que estas funções se encontram relacionadas com os vários componentes salivares, os quais apresentam um determinado modo de ação (Hernández & Taylor, 2020; Pedersen et al., 2018).

Função	Componentes	Modo de ação
<b>Manutenção da saúde oral</b>		
Lubrificação das superfícies orais	Mucinas Proteínas ricas em prolina glicosiladas	São proteínas bastante glicosiladas que formam uma rede hidrofílica. Dos vários tipos de mucinas, a MUC5B é a primeira

	Água	mucina que forma gel; a MUC7 tem menor eficiência como lubrificante. Conferem à saliva textura e viscosidade.
Clearance oral	Água	Eliminação de microrganismos, açúcares e ácidos provenientes da dieta por diluição e deglutição.
Capacidade tampão	Bicarbonato Fosfato Proteínas	Neutralização de ácidos provenientes da dieta e da fermentação de açúcares, com o objetivo de manter o pH neutro, diminuir a desmineralização dentária e promover o equilíbrio da microbiota oral.
Formação da película salivar	Proteínas salivares - exemplos: mucinas, proteínas ricas em prolina, $\alpha$ -amilase, cistatinas, estaterinas, lisozimas, lactoferrina, IgA	Interagem entre si, com as superfícies mucosas e dentárias e com microrganismos, alterando as suas propriedades e a capacidade de modular a colonização microbiana na cavidade oral. As MUC1 e MUC4 atuam na sinalização celular e interagem com outras proteínas salivares.
Mineralização dentária	Proteínas ricas em prolina Cistatinas Estaterinas	Têm elevada afinidade pela hidroxiapatite, ligam-se ao cálcio e inibem a precipitação espontânea de sais de fosfato de cálcio da superfície dentária, essencial para a integridade dos dentes.
Ação antimicrobiana	Mucinas	Promovem a agregação de microrganismos, principalmente a MUC7; antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Histatinas	Antifúngico e antibacteriano (moderado).
	Cistatinas	Antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Estaterinas	Antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Proteínas ricas em prolina	Antibacteriano (gram-negativo) e antiviral.

	Peroxidasas	Catalisam a oxidação do tiocianato em hipotiocianato por peróxido de hidrogénio; antibacteriano e antifúngico.
	$\alpha$ -amilase	Antibacteriano; fornecem nutrição para determinadas bactérias, através da hidrólise do amido/glicogénio.
	Lisozima	Hidrólise da camada de polissacáridos da parede celular bacteriana gram-positiva; antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Lactoferrina	Ligação e captação de ferro, privando os microrganismos de ferro; antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Imunoglobulinas, predominantemente IgA	Inibem a adesão microbiana, aumentam a fagocitose, agregam microrganismos nas interações com outras proteínas. Antibacteriano, antifúngico e antiviral.
	Defensinas	Péptidos antimicrobianos.
<b>Reparação dos tecidos</b>	Fatores de crescimento	O fator de crescimento epidérmico (EGF) promove a proliferação e migração das células do epitélio oral para a cicatrização de feridas. O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) promove a cicatrização de feridas e a reparação dos tecidos.
	Água Mucinas	Protegem a mucosa orofaríngea de lesões.
<b>Funções digestivas</b>		
Paladar	Água Mucinas	Dissolução e transporte de substâncias gustativas para as papilas gustativas.
	Gustina	Crescimento e desenvolvimento das papilas gustativas; integridade da sensibilidade gustativa.

	Proteínas salivares	A composição da saliva tem influência na percepção gustativa.
	Eletrólitos	
	Proteínas ricas em prolina	Precipita taninos e contribui para a sensação de adstringência.
Digestão inicial Mastigação	$\alpha$ -amilase	Quebra as ligações $\alpha$ -1,4 – glicosídicas do amido/glicogénio em maltose, maltotriose e dextrinas.
	Lipase	Hidrolisa os triglicéridos em glicéridos parciais e ácidos gordos livres.
Formação do bolo alimentar Deglutição	Água Mucinas	Promove e facilita a formação do bolo alimentar e a deglutição.
<b>Articulação da fala</b>	Água Mucinas	Facilita na articulação da fala.

**Tabela 1** – Funções da saliva relacionadas com os seus componentes e o respetivo modo de ação.  
Adaptado de Pedersen et al., 2018.

A lubrificação é uma função fundamental para assegurar a hidratação das superfícies dentárias e da mucosa oral (Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018; Rathnayake et al., 2017; Sousa et al., 2019). Assim, permite uma menor suscetibilidade à abrasão durante a mastigação e a deglutição; e auxilia na limpeza da cavidade oral (Dawes et al., 2015). De referir, também, que o fluxo contínuo de saliva não estimulada contribui para evitar infeções causadas por microrganismos nos canais das glândulas salivares (Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020; Qin et al., 2017).

A *clearance* oral consiste numa das funções mais importantes da saliva. Está descrito que este fluido tem a capacidade de eliminação de restos de alimentos, açúcares, ácidos e microrganismos existentes na cavidade oral (Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020; Pedersen et al., 2018; Proctor, 2018; Rathnayake et al., 2017; Zhang et al., 2016).

A capacidade tampão da saliva trata-se de uma função indispensável para a neutralização de ácidos, com o objetivo de manter um pH neutro na cavidade oral (Almeida et al., 2008; Carbone et al., 2016; Dodds et al., 2015; Pedersen et al., 2018; Roblegg et al., 2019). Além disso, confere proteção contra o aparecimento de lesões de cárie dentária. É referido

que o bicarbonato é o componente com maior ação, seguido dos péptidos ricos em histidina, da ureia e do fosfato (Roblegg et al., 2019). De salientar que a saliva é fundamental na prevenção da desmineralização dentária (Kaczor-Urbanowicz et al., 2016; Malathi et al., 2014; Pedersen et al., 2018; Proctor, 2018; Qin et al., 2017).

A película salivar adquirida é essencial para a homeostasia dos dentes, sendo que confere proteção físico-química das superfícies dentárias e previne a adesão e colonização de bactérias (Ahsan, 2018; Carbone et al., 2016; Fábíán et al., 2012; Pedersen et al., 2018). Esta estrutura consiste numa camada de proteínas que protege as superfícies dentárias de alterações estruturais, como atrição, abrasão e erosão, e também do aparecimento de cárie dentária (Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020; Proctor, 2018).

A mineralização dentária é uma função assegurada por um conjunto de proteínas salivares. Estes componentes apresentam elevada afinidade pela hidroxiapatite, ligam-se ao cálcio e inibem a precipitação espontânea de sais de fosfato de cálcio da superfície dentária, o que contribui para a integridade das estruturas dentárias (Pedersen et al., 2018). De mencionar que a saliva intervém no processo de remineralização dentária, devido a alguns dos seus componentes, como o cálcio, o fosfato e as estaterinas (Patel & Barros, 2015).

A ação antimicrobiana da saliva está relacionada com vários dos seus componentes proteicos, apresentados, anteriormente, na Tabela 1. Destes constituintes, é de salientar a presença das imunoglobulinas. Neste grupo, destaca-se a IgA secretora, que é predominante na saliva glandular e a IgG proveniente do plasma, no fluido crevicular gengival (Almeida et al., 2008; Castañeda & Moya, 2012; Dawes et al., 2015; Pedersen et al., 2018; Roblegg et al., 2019).

Relativamente à IgA, esta desempenha importantes funções, designadamente: a capacidade de agregar microrganismos e evitar que estes possam colonizar e aderir às superfícies da cavidade oral durante os processos inflamatórios e neutralizar toxinas libertadas por bactérias e vírus, impedindo a sua ligação aos recetores celulares (Roblegg et al., 2019).

A reparação dos tecidos é outra das funções desempenhadas pela saliva (Almeida et al., 2008; Castañeda & Moya, 2012; Dawes et al., 2015; Dodds et al., 2015; Fatima et al., 2020; Pedersen et al., 2018). A cavidade oral é frequentemente suscetível a diversos fatores traumáticos, tais como mordidas na bochecha, causadas pelo próprio indivíduo e,

também, extrações dentárias (Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020). Na composição da saliva, existem determinados fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), que promovem a cicatrização de feridas (Pedersen et al., 2018).

O paladar é uma função na qual a saliva tem um papel relevante. Este fluido tem a capacidade de dissolução dos alimentos, distribuindo-os para as papilas gustativas, onde existem quimiorreceptores para as substâncias gustativas (Almeida et al., 2008; Dawes et al., 2015; Fatima et al., 2020; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018).

A digestão inicial e a mastigação são funções em que a saliva tem uma ação fundamental. Neste fluido, existem enzimas digestivas, tais como: a  $\alpha$ -amilase, que é responsável pela quebra das ligações  $\alpha$ -1,4 – glicosídicas do amido; e a lipase. Além disso, a saliva participa ativamente na formação do bolo alimentar e na deglutição, devido à presença de água e mucinas (Dawes et al., 2015; Ekström et al., 2017; Pedersen et al., 2018).

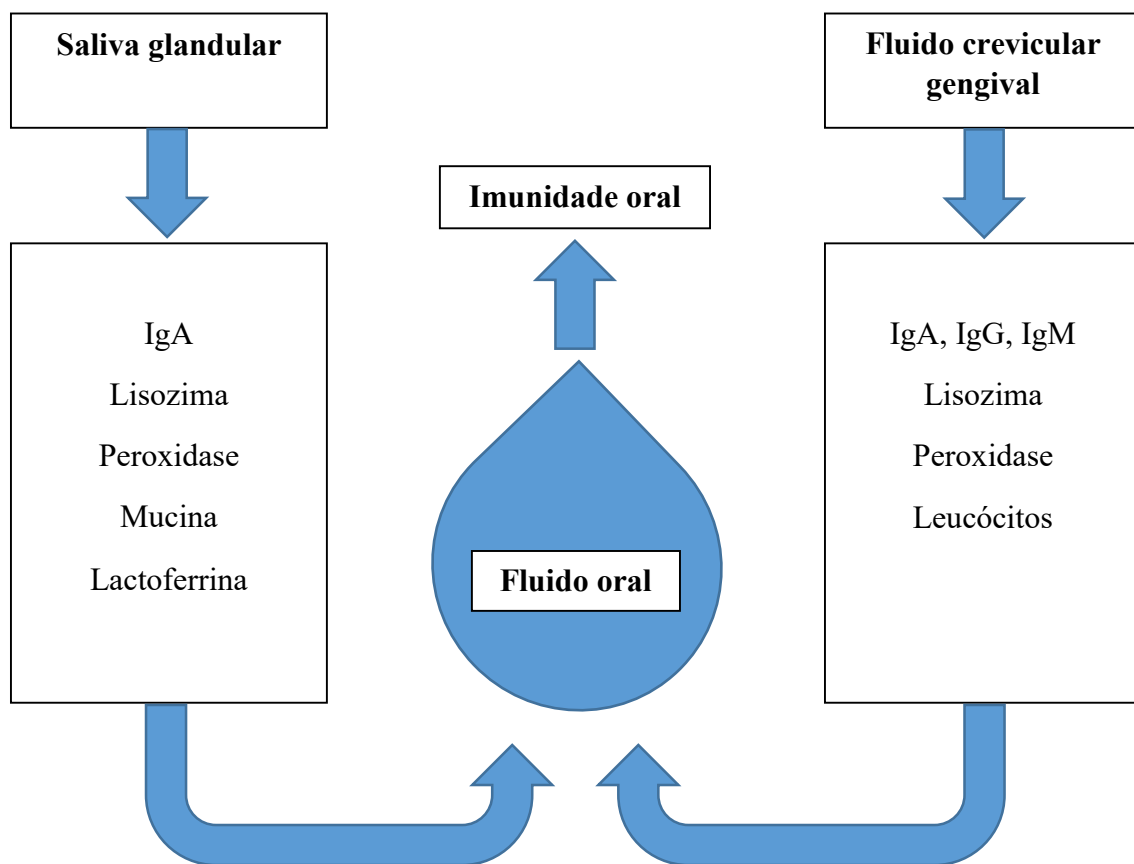
A articulação da fala é um processo facilitado pela ação da saliva, devido à capacidade de manter a cavidade oral húmida (Carbone et al., 2016; Patel & Barros, 2015; Pedersen et al., 2018; Qin et al., 2017; Rathnayake et al., 2017).

### **1.2.5. Comparação com o fluido crevicular gengival**

Tal como referido anteriormente, o fluido crevicular gengival consiste num líquido que se encontra presente no sulco gengival. Mistura-se com a saliva (glandular) na cavidade oral e corresponde, assim, a um dos componentes da saliva total (Hernández & Taylor, 2020). No entanto, é possível comparar os dois fluidos, quanto à sua composição e funções (Cruchley & Bergmeier, 2018).

Numa situação normal, o sulco gengival produz uma quantidade mínima de fluido crevicular. Na periodontite, a área deste sulco pode aumentar dez vezes mais, produzindo um maior volume de fluido. Surgem alterações ao nível da microcirculação, com o desenvolvimento de pequenos vasos sanguíneos. Consequentemente, dá-se a vasodilatação das arteríolas, havendo um aumento do fluxo sanguíneo. Assim, a permeabilidade vascular torna-se aumentada, o que desencadeia a libertação de plasma, células inflamatórias e proteínas imunológicas, havendo exsudação de fluido crevicular em maior quantidade (Bibi et al., 2021).

Relativamente à composição do fluido crevicular, está descrito que alguns dos seus constituintes são semelhantes aos da saliva (Hernández & Taylor, 2020). É importante salientar que, no fluido crevicular, existem vários componentes que contribuem para a imunidade da cavidade oral (Figura 6), tais como: IgA, IgG (principal), IgM, lisozima, peroxidase e leucócitos. Na saliva glandular, estão presentes alguns destes, como IgA, lisozima e peroxidase, mas também outros compostos, como por exemplo: mucina e lactoferrina (Cruchley & Bergmeier, 2018).



**Figura 6** – Componentes da saliva glandular e do fluido crevicular gengival que contribuem para a imunidade da cavidade oral. Adaptado de Cruchley & Bergmeier, 2018.

Para além das células, proteínas e enzimas que pertencem à composição do fluido crevicular, existem outros elementos, nomeadamente: hidratos de carbono, lípidos, e eletrólitos como cálcio, sódio, potássio, flúor e magnésio. De mencionar, também, que podem ser adicionados ao fluido crevicular produtos provenientes do metabolismo dos microrganismos, que se depositam no sulco gengival (Saloom & Carpenter, 2018).

No que se refere ao conteúdo proteico destes dois fluidos orais, estudos realizados demonstraram que, comparativamente com a saliva proveniente das glândulas salivares, o fluido crevicular apresenta uma maior quantidade de proteínas (Heller et al., 2016; Odanaka et al., 2020).

No que diz respeito às funções do fluido crevicular, estas encontram-se diretamente relacionadas com os seus componentes. Ambos os fluidos são fundamentais para a imunidade da cavidade oral, principalmente devido à sua capacidade de auxiliar na limpeza dos restos de alimentos e à sua ação antimicrobiana (Hernández & Taylor, 2020). De referir que as proteínas presentes na saliva total atuam na neutralização dos microrganismos prejudiciais e dos respetivos produtos (Saloom & Carpenter, 2018).

Em relação à secreção do fluido crevicular, é referido que esta é maior durante o período diurno, quando comparado com o noturno (Hernández & Taylor, 2020). Numa situação em que o sulco gengival se encontra saudável, este fluido é libertado a uma taxa de aproximadamente 3 microlitros por hora. No entanto, em condições de inflamação, como na periodontite, a sua produção está, geralmente, aumentada. Assim sendo, de acordo com o grau de inflamação, o fluxo pode ir até cerca de 44 microlitros por hora (Saloom & Carpenter, 2018).

Existem outras situações em que a produção do fluido crevicular pode estar aumentada, tais como: após a realização de procedimentos periodontais; durante o processo de mastigação; em indivíduos fumadores; e na mulher, devido a alterações hormonais (Hernández & Taylor, 2020).

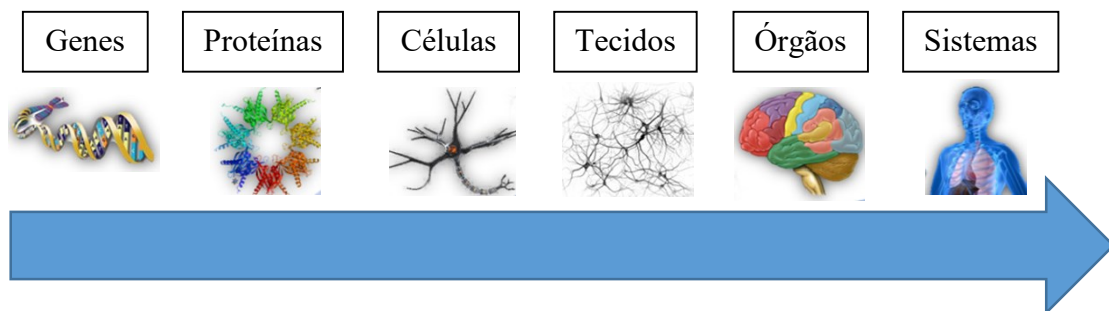
Além disso, o fluido crevicular pode ser útil como meio auxiliar no diagnóstico da doença periodontal, na avaliação dos resultados dos tratamentos efetuados e na determinação do risco de desenvolver esta patologia (Quesada & Álvarez, 2017).

De referir que a colheita do fluido crevicular para análise pode ser feita, por exemplo, com a utilização de micropipetas, tubos capilares ou tiras de papel absorvente. O último destes métodos é considerado o menos traumático, fácil e rápido, se a técnica de recolha for executada corretamente, com a tira de papel bem colocada no sulco gengival (Saloom & Carpenter, 2018).

### 1.2.6. Oraloma

As várias ciências “ômicas” como a genômica, a transcriptômica, a proteômica, a metabolômica, a interactômica e a fisiômica permitem o diagnóstico especializado de doenças e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, ou seja, uma medicina personalizada. Para tal, estas ciências recorrem a bases de dados, de forma a organizar e analisar dados biológicos, bioquímicos, clínicos, entre outros (Rosa, 2011).

Em cada um dos níveis de organização da informação biológica (Figura 7), existem determinados elementos, sendo eles, por ordem crescente de complexidade: os genes, as proteínas, as células, os tecidos, os órgãos e os sistemas/organismo (Rosa, 2011).



**Figura 7** – Níveis de organização da informação biológica, por ordem crescente de complexidade. Adaptado de Rosa, 2011.

É importante referir quais os elementos estudados por cada uma das ciências “ômicas”. Assim, a genômica dedica-se ao estudo do conjunto de todos os genes humanos; a transcriptômica ao conjunto de RNA; a proteômica às diversas proteínas; a metabolômica aos vários metabolitos orgânicos; a interactômica às interações entre todas as moléculas que pertencem ao sistema biológico; e a fisiômica relacionada com o contexto morfológico, fisiológico e patológico do organismo humano (Rosa, 2011).

No caso da cavidade oral, a fisiômica recebe a designação específica de oralômica. Assim sendo, foi elaborado o conceito de oraloma, também conhecido como fisioma oral. O oraloma é constituído pelos vários elementos celulares e moleculares que pertencem à composição da saliva total. Destaca-se a presença das várias proteínas salivares, cujas funções, características e processos de sinalização celular em que intervêm podem ser estudados (Rosa, 2011).

De modo a integrar toda a informação celular e molecular da cavidade oral, foi desenvolvida uma aplicação denominada de *OralCard*. Trata-se de uma ferramenta bioinformática para a pesquisa científica em saúde oral. Consiste num banco de dados em formato digital que contém informações relativas ao proteoma da cavidade oral, juntamente com o proteoma de origem microbiana, ou seja, as proteínas produzidas pelos microrganismos que, geralmente, podem conduzir ao desenvolvimento de doenças orais e sistêmicas. Com o recurso ao *OralCard*, é possível a interpretação mais facilitada dos mecanismos que ocorrem no meio oral e a análise mais eficaz dos biomarcadores que podem indicar a presença de condições patológicas (Arrais et al., 2013).

A saliva é um material biológico que apresenta múltiplas aplicações, constituindo um importante meio de diagnóstico. É considerada uma boa alternativa a outros fluidos como o sangue (Chojnowska et al., 2018; Malathi et al., 2014; Nemoda, 2020; Saloom & Carpenter, 2018; Sun & Reichenberger, 2014; Wang et al., 2016).

Atualmente, destaca-se a utilização da saliva em testes genéticos, na medida em que possui, na sua composição, material genético, nomeadamente DNA, que apresenta um nível de qualidade relativamente elevado (Dawes & Wong, 2019; Nemoda, 2020; Nunes et al., 2015; Roi et al., 2019).

O DNA presente na composição da saliva constitui um biomarcador fundamental. Um biomarcador, também designado de marcador biológico, consiste num elemento que pode ser medido no organismo e que tem como objetivo informar acerca dos processos biológicos normais, das condições de uma determinada doença ou de respostas farmacológicas a uma terapêutica estabelecida. Os biomarcadores podem ser de vários tipos, como anticorpos, material genético, metabolitos e proteínas; e permitem relacionar o estado de saúde individual com fatores genéticos, imunológicos, ambientais, entre outros (Ahsan, 2018; Khan et al., 2017; Roi et al., 2019; Yoshizawa et al., 2013).

De modo a efetuar um diagnóstico eficaz a partir da saliva, é necessário haver uma seleção adequada dos biomarcadores salivares, ou seja, devem ser corretamente identificados e validados (Khan et al., 2017; Schafer et al., 2014). No que diz respeito às condições patológicas da cavidade oral, evidencia-se a periodontite que apresenta um conjunto de biomarcadores salivares associados (Tabela 2) (Zhang et al., 2015).

<b>Biomarcadores salivares</b>	<b>Modo de ação</b>	<b>Tipo de periodontite</b>
IgA, IgG, IgM	Interferem na adesão e no metabolismo bacteriano.	Crónica, agressiva
Mucinas	Interferem com a colonização bacteriana.	Agressiva
Lisozima	Regula a acumulação de biofilme.	Crónica
Lactoferrina	Inibe o crescimento dos microrganismos.	Agressiva
Histatinas	Neutralizam os lipopolissacáridos.	Crónica, agressiva
Peroxidase	Interfere com a acumulação de biofilme.	Crónica
Proteína C-reativa	Apresenta concentrações aumentadas no soro e na saliva em indivíduos com periodontite.	Crónica, agressiva

**Tabela 2** – Biomarcadores salivares associados à periodontite. Adaptado de Zhang et al., 2015.

Os testes genéticos têm como principais objetivos: detetar a presença de polimorfismos genéticos; identificar fatores de risco hereditário para doenças específicas, de origem genética, de modo a facilitar o seu diagnóstico; e associar fatores genéticos e condições médicas individuais a patologias mais frequentes, como por exemplo diabetes *mellitus*, hipertensão e doença de Alzheimer (Nemoda, 2020). De mencionar que os polimorfismos genéticos correspondem a variações ao nível dos genes (Dawes & Wong, 2019; Nemoda, 2020).

Está descrito que existem vários tipos de testes genéticos, nos quais a saliva pode ser utilizada, designadamente: para determinação de risco genético a nível familiar; para deteção de mutações genéticas em células orais pré-cancerosas; em pesquisas forenses; e em estudos epidemiológicos, a nível populacional (Nemoda, 2020).

Além disso, é importante salientar que a saliva possui determinadas vantagens como meio de diagnóstico (Tabela 3), tais como: apresenta boa estabilidade; tem elevada

disponibilidade; é constituída por um conjunto de biomarcadores relevantes; a colheita de amostras é efetuada de modo não invasivo, simples, rápido e confortável para os pacientes; o método de análise é fácil; e não requer equipamentos especializados e de elevado custo (Javaid et al., 2016; Khurshid et al., 2016; Nunes et al., 2015; Wang et al., 2016; Woźniak et al., 2019). De referir, ainda, que os procedimentos de manipulação da saliva são mais seguros, sem utilização de agulhas e há um menor risco de infeção cruzada (Javaid et al., 2016; Kaczor-Urbanowicz et al., 2016).

No entanto, deve-se ter em consideração que a utilização da saliva apresenta, também, algumas desvantagens (Tabela 3), como por exemplo: a quantidade de biomarcadores disponíveis é mais reduzida, comparativamente com os tecidos e sangue e são mais suscetíveis a alteração dos resultados, na presença de inflamação na cavidade oral (Woźniak et al., 2019).

<b>Utilização da saliva como meio de diagnóstico</b>	
<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Boa estabilidade	Quantidade de biomarcadores mais reduzida, em comparação com os tecidos/sangue
Elevada disponibilidade	Alteração dos resultados, na inflamação na cavidade oral
Presença de biomarcadores relevantes	
Colheita de amostras de modo não invasivo, simples, rápido e confortável	
Método de análise fácil	
Não requer equipamentos especializados e de elevado custo	
Procedimentos de manipulação mais seguros, sem agulhas	
Menor risco de infeção cruzada	

**Tabela 3** – Principais vantagens e desvantagens da utilização da saliva como meio de diagnóstico. Adaptado de Javaid et al., 2016 e Woźniak et al., 2019.

## 2. Imunologia da cavidade oral

A cavidade oral é uma estrutura anatômica suscetível ao aparecimento e desenvolvimento de infecções bacterianas, virais e fúngicas, responsáveis por múltiplas doenças orais (Taylor, 2018). É uma porta de entrada de microrganismos e outras substâncias prejudiciais que necessitam de ser removidos do organismo (Yu et al., 2019).

A Imunologia Oral é fundamental para compreender os vários processos imunológicos que atuam na proteção da cavidade oral contra os agentes patogênicos; e na resolução de possíveis infecções que possam ocorrer. Estes mecanismos de defesa têm como objetivo manter o equilíbrio do meio oral, sendo de elevada importância o papel da saliva a este nível (Taylor, 2018).

### 2.1. Sistema imunitário

#### 2.1.1. Definição, características gerais e funções

O sistema imunitário consiste num mecanismo complexo que permite ao organismo humano distinguir o *self*, ou seja, o que pertence a si próprio, do *non-self*, isto é, os agentes externos (Catanzaro et al., 2018; Delves et al., 2017; Dembic, 2015; Doan et al., 2013; McComb et al., 2019; Nicholson, 2016; Sattler, 2017). Trata-se de um sistema biológico dinâmico que permite assegurar a integridade orgânica (Delves et al., 2017; Yu et al., 2019).

Este sistema é constituído por um conjunto de várias moléculas, células, tecidos e órgãos especializados, que têm como principal função, a proteção do organismo (Aounallah et al., 2020; Catanzaro et al., 2018; Male et al., 2013; Marshall et al., 2018; Medina, 2016; McComb et al., 2019). Tem a capacidade de impedir infecções, de forma coordenada, devido à ação das células efectoras e das proteínas imunológicas que neutralizam os agentes patogênicos (Abbas et al., 2019; Atkinson et al., 2015; Murphy & Weaver, 2017; Nicholson, 2016; Sattler, 2017; Scully et al., 2017; Tomar & De, 2014).

Dos vários tipos de agentes nocivos que necessitam de ser eliminados, estes podem ser externos ao organismo, tais como bactérias e vírus; e internos, como por exemplo células tumorais (Bergthaler & Menche, 2017; Doan et al., 2013). É fundamental a resposta eficaz do organismo às ameaças, que tem como objetivo prevenir doenças ou, no caso de alguma doença já se encontrar instalada, tentar impedir o seu desenvolvimento (Kelley, 2007).

É importante mencionar que o sistema imunitário apresenta uma estratégia de tolerância imunológica, que se refere ao conjunto de mecanismos de proteção que evitam que uma determinada resposta imunológica seja desencadeada contra o próprio organismo (Murphy & Weaver, 2017).

É referido, também, que o sistema imunitário pode apresentar variações de indivíduo para indivíduo, de acordo com determinados fatores, tais como: a idade, o género, a presença de patologias e as influências genéticas e ambientais (Brodin & Davis, 2016).

### **2.1.2. Principais tipos de órgãos e tecidos**

Relativamente à organização do sistema imunitário, este é composto por órgãos linfoides primários e secundários, que possuem determinadas funções (Tabela 4). Nos órgãos linfoides primários, como a medula óssea e o timo, ocorre a produção das células imunológicas; enquanto que nos órgãos linfoides secundários, como os gânglios linfáticos, o baço, as amígdalas e as placas de Peyer no intestino delgado, ocorre o contacto das células imunológicas com o antígeno (Catanzaro et al., 2018; McComb et al., 2019; Scully et al., 2017; Yatim & Lakkis, 2015).

<b>Órgãos linfoides</b>	<b>Funções</b>
<b>Primários</b>	
Medula óssea	Hematopoiese: produção de células imunológicas; desenvolvimento dos linfócitos B
Timo	Desenvolvimento dos linfócitos T
<b>Secundários</b>	
Baço	Monitorização da integridade das células sanguíneas; local favorável para se desencadearem respostas imunológicas em relação a antígenos transportados no sangue
Vasos linfáticos	Remoção do excesso de fluidos dos tecidos; transporte de lipídios; circulação de células imunológicas
Gânglios linfáticos	Filtração do fluido proveniente dos vasos linfáticos aferentes que, posteriormente, é conduzido para os vasos linfáticos eferentes; circulação de células imunológicas e resposta a antígenos transportados pela linfa

**Tabela 4** – Funções dos órgãos linfoides primários e secundários. Adaptado de Scully et al., 2017.

Na pele e nas mucosas, existem estruturas linfoides e células imunológicas amplamente distribuídas que atuam como barreira contra os agentes patogênicos, como por exemplo o tecido linfoide associado à mucosa (MALT) que desempenha uma ação essencial de defesa das mucosas (Abbas et al., 2019; Murphy & Weaver, 2017; Scully et al., 2017).

### **2.1.3. Principais tipos de células**

No que diz respeito à produção das células imunológicas, esta ocorre pela diferenciação das células-tronco hematopoiéticas na medula óssea (Abbas et al., 2019; Catanzaro et al., 2018; Delves et al., 2017; Lewis & Blutt, 2019; McComb et al., 2019; Murphy & Weaver, 2017; Rich & Chaplin, 2019).

As células imunológicas produzidas são transportadas por todo o organismo, através do sangue e da linfa (McComb et al., 2019; Scully et al., 2017). A linfa corresponde a um fluido, rico em proteínas, proveniente do fluido intersticial dos tecidos e circula nos vasos linfáticos (McComb et al., 2019).

Existem vários tipos de células que intervêm na resposta imunitária, tais como: as células fagocitárias, os linfócitos e as células que auxiliam no controle da inflamação. Muitas são responsáveis pela secreção de moléculas com funções essenciais nos mecanismos de imunidade, designadas por citocinas (Male et al., 2013).

#### **2.1.3.1. Células fagocitárias**

As células fagocitárias têm a capacidade de digerir e eliminar agentes patogênicos e moléculas estranhas ao organismo. São as mais abundantes no sangue e incluem os monócitos e os neutrófilos (Abbas et al., 2019; Catanzaro et al., 2018; Male et al., 2013). Este processo de eliminação de partículas e microrganismos por estas células designa-se de fagocitose (Abbas et al., 2019; Male et al., 2013; Taylor, 2018).

Os monócitos, quando migram do sangue para os tecidos, diferenciam-se em macrófagos (Abbas et al., 2019; Male et al., 2013). Dos vários tipos de leucócitos, os neutrófilos são os mais abundantes em circulação e intervêm nos processos inflamatórios, sobretudo agudos (Abbas et al., 2019).

Os macrófagos, para além de intervirem no processo de fagocitose, atuam na reparação de lesões em tecidos, porque têm a capacidade de estimular a angiogénese, que consiste no crescimento de novos vasos sanguíneos e a fibrose, que corresponde à síntese da matriz extracelular de colagénio (Abbas et al., 2019). Estas células permanecem nos tecidos e

apresentam um tempo de vida maior do que os neutrófilos (McComb et al., 2019; Taylor, 2018).

Além disso, no grupo das células fagocitárias, incluem-se, também, as células dendríticas. Estas células participam no processo de fagocitose, no entanto, esta não é a sua principal função no sistema imunitário. É referido que, quando identificam agentes patogénicos, são responsáveis pela produção de citocinas que vão ativar outras células imunológicas, como por exemplo os linfócitos T (Delves et al., 2017; Murphy & Weaver, 2017). Relativamente à sua morfologia, estas células possuem vários prolongamentos que facilitam o seu contacto com os antígenos do meio circundante (Delves et al., 2017).

### **2.1.3.2. Linfócitos**

Os linfócitos são células fundamentais na resposta imunitária adaptativa, a infeções e, também, intervêm como mediadores na rejeição de transplantes e na autoimunidade. Correspondem às segundas mais abundantes e integram os linfócitos B e os linfócitos T (Catanzaro et al., 2018). De referir que estas células consistem num tipo especializado de leucócitos (Male et al., 2013) que têm a capacidade de reconhecer antígenos (Abbas et al., 2019; Male et al., 2013).

Os linfócitos B e T podem ser distinguidos entre si, através da estrutura do recetor de antígeno que expressam (Murphy & Weaver, 2017). De acordo com a sua designação, apresentam recetores específicos B e T, respetivamente BCR e TCR (Delves et al., 2017).

Os linfócitos B têm como função a produção de anticorpos, as imunoglobulinas, que vão atuar contra os agentes patogénicos extracelulares. Assim, apresentam na sua superfície recetores específicos para os antígenos, o BCR (Male et al., 2013; Taylor, 2018). O processo de maturação destas células ocorre na medula óssea (Abbas et al., 2019).

De mencionar que podem existir células B que produzem autoanticorpos, os quais reagem contra o próprio organismo. Assim, para que não sejam libertados, há mecanismos para selecionar e eliminar este tipo de células indesejadas (Tomar & De, 2014).

Os linfócitos T estão associados a respostas aos agentes patogénicos intracelulares, tais como os vírus e, também, intervêm na regulação das células B e nos mecanismos de imunidade em geral (Male et al., 2013). Têm origem em células precursoras na medula óssea, que migram para o timo, onde ocorre o seu processo de maturação (Abbas et al., 2019).

Além disso, podem ser divididos em vários tipos que desempenham diferentes funções, nomeadamente: linfócitos T *helper* ou auxiliares dos tipos 1 e 2; linfócitos T citotóxicos e linfócitos T reguladores (Male et al., 2013).

Os linfócitos T *helper* ou auxiliares do tipo 1 (LTh1) interagem com as células fagocitárias mononucleares e ajudam no processo de eliminação dos agentes patogénicos intracelulares (Male et al., 2013).

Os linfócitos T *helper* ou auxiliares do tipo 2 (LTh2) interagem com as células B e auxiliam estas células nos processos de divisão, diferenciação e produção de anticorpos (Male et al., 2013).

Os linfócitos T citotóxicos (LTC) têm como função a citotoxicidade, que consiste na identificação e destruição de células do organismo que se encontram infetadas por agentes patogénicos intracelulares, como os vírus, bem como as células tumorais (Male et al., 2013; Murphy & Weaver, 2017). Estas células libertam um conjunto de proteínas, as citocinas, que vão atuar no processo de eliminação das células infetadas/tumorais (Scully et al., 2017).

Os linfócitos T reguladores (LTreg) auxiliam na regulação dos mecanismos do sistema imunitário, de modo a diminuir possíveis reações contra os tecidos do próprio organismo (Male et al., 2013; Murphy & Weaver, 2017).

De referir que os linfócitos T identificam antigénios que se encontram na superfície de outras células através de um recetor específico, o TCR. Os efeitos desencadeados por estas células ocorrem devido à libertação de proteínas solúveis, as citocinas, ou através da sua interação com outros componentes celulares (Male et al., 2013).

Para além dos linfócitos T citotóxicos, existem outros tipos de células citotóxicas, como as células *natural killer* (CNK) e os eosinófilos; que podem ser ativadas contra determinadas infeções específicas (Male et al., 2013). As CNK circulam no sangue e encontram-se, também, em diversos tecidos linfoides (Abbas et al., 2019). Estas CNK têm a capacidade de eliminar células infetadas (Delves et al., 2017; Taylor, 2018).

No grupo dos linfócitos, é possível mencionar a presença dos linfócitos *naive*, que correspondem a linfócitos B ou T maduros que nunca reconheceram um antigénio estranho. Estas células localizam-se na circulação e nos órgãos linfoides. Têm um

tamanho menor e encontram-se numa fase de repouso, ou seja, não estão num processo ativo de divisão, nem a desempenhar funções efetoras (Abbas et al., 2019).

Existem, também, os designados linfócitos de memória, que podem ser dos tipos B e T. Estas células são produzidas durante processos infecciosos, mas podem sobreviver no organismo vários meses ou anos após a remoção do agente causal. Distinguem-se dos linfócitos *naive* e dos linfócitos efetores, através de determinadas proteínas que existem na sua superfície (Abbas et al., 2019; Scully et al., 2017).

De modo a diferenciar os diversos tipos de linfócitos, é necessário ter em consideração as características de cada célula, bem como as suas funções. É essencial destacar os fatores de expressão genética que contribuem para as variações existentes entre as células, tais como: os fatores de transcrição, as alterações ao nível das histonas e a remodelação da cromatina (Abbas et al., 2019).

### **2.1.3.3. Células que auxiliam no controlo da inflamação**

Em primeiro lugar, é fundamental referir que o processo inflamatório tem como principal objetivo atrair determinadas células e moléculas imunológicas para o local de uma infeção (Male et al., 2013). Assim, tem como finalidade a eliminação dos agentes prejudiciais, como os microrganismos e os respetivos produtos, de modo a promover a reparação do tecido infetado (Taylor, 2018).

A inflamação apresenta um conjunto de características, designados por manifestações de Celso: edema, que corresponde a um inchaço localizado, com um aumento das células e dos mediadores inflamatórios; rubor, na medida em que ocorre um processo de vasodilatação; calor, que se deve ao maior fluxo sanguíneo no local; dor, provocada pela pressão exercida no tecido; e eventualmente, perda de função, devido à presença de edema e dor na área inflamada (Taylor, 2018).

Existem dois tipos de inflamação: aguda e crónica. A inflamação aguda corresponde à resposta desencadeada pelo sistema imunitário inato quando ocorrem infeções e lesões em tecidos. Envolve a infiltração de neutrófilos e proteínas plasmáticas. A inflamação crónica consiste num processo desenvolvido quando a infeção não é eliminada ou a lesão tecidual é prolongada. Intervêm macrófagos e linfócitos e resulta na remodelação dos tecidos, através da angiogénese e da fibrose (Abbas et al., 2019).

De mencionar que existem células que auxiliam no controlo da inflamação. Para além dos neutrófilos, descritos anteriormente, existem outras células mediadoras da inflamação, como por exemplo: os basófilos, os eosinófilos, os mastócitos e as plaquetas (Male et al., 2013).

Relativamente aos basófilos e aos mastócitos, estas células possuem grânulos que contêm diversos mediadores inflamatórios. Os mastócitos, geralmente, localizam-se junto aos vasos sanguíneos em todos os tecidos e alguns dos mediadores que libertam atuam nas paredes desses vasos. Os basófilos são células com funções semelhantes aos mastócitos, no entanto, têm mobilidade e encontram-se em circulação (Abbas et al., 2019; Male et al., 2013).

No que diz respeito às plaquetas, estas consistem em pequenos fragmentos celulares dos megacariócitos e intervêm na coagulação sanguínea. Além disso, podem ser ativadas durante as respostas imunitárias, libertando mediadores inflamatórios (Male et al., 2013).

## **2.2. Tipos de imunidade**

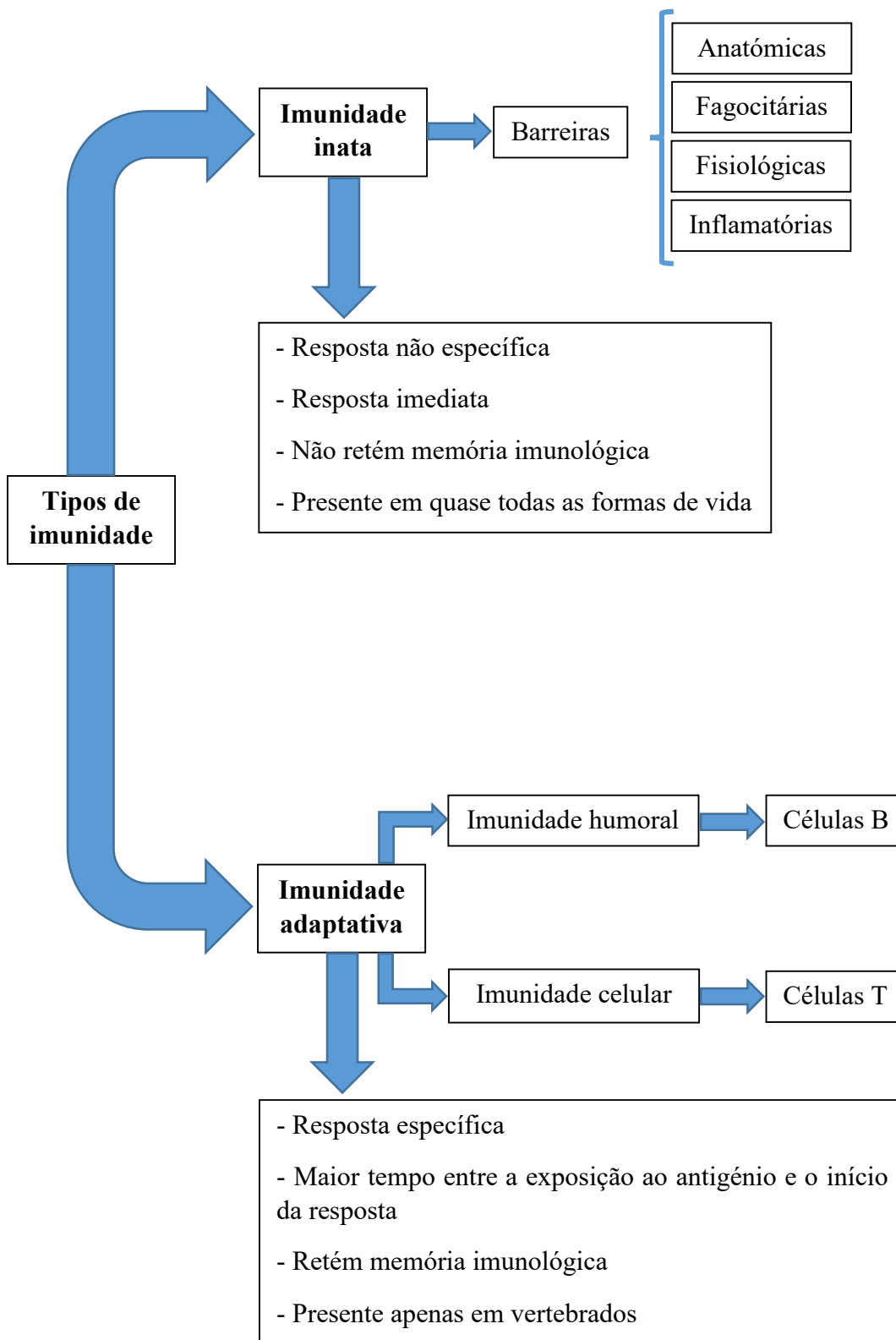
A resposta imunitária pode ser dividida em dois tipos: a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Funcionam de forma inter-relacionada e apresentam várias células, moléculas e proteínas (Abbas et al., 2019; Catanzaro et al., 2018; Marshall et al., 2018; Medina, 2016; Nicholson, 2016; Tomar & De, 2014; Yatim & Lakkis, 2015; Yu et al., 2019).

Antes de abordar mais detalhadamente os vários componentes e processos envolvidos nas imunidades inata e adaptativa, é importante estabelecer uma comparação entre as suas principais características gerais (Figura 8) (Tomar & De, 2014).

A imunidade inata apresenta uma resposta não específica e imediata; não retém memória imunológica; e está presente em quase todas as formas de vida. Além disso, é formada por quatro tipos de barreiras principais de defesa, nomeadamente: anatómicas, como por exemplo a pele e as mucosas; fagocitárias, conferidas pelas células fagocitárias, como os monócitos, os neutrófilos e os macrófagos; fisiológicas, como a temperatura e o pH baixo; e inflamatórias, pela ação de determinadas células e proteínas (Marshall et al., 2018; Tomar & De, 2014).

A imunidade adaptativa manifesta uma resposta específica; requer um maior tempo entre a exposição ao antígeno e o início da resposta; retém memória imunológica; e está presente apenas em vertebrados. De referir que é formada por mecanismos de imunidade

humoral, em que intervêm as células B e os anticorpos e, também, por mecanismos de imunidade celular, em que atuam essencialmente, as células T (Tomar & De, 2014).



**Figura 8** – Principais características gerais das imunidades inata e adaptativa. Adaptado de Tomar & De, 2014.

É fundamental mencionar que a resposta imunitária é constituída por várias etapas que apresentam diferentes durações (Tabela 5). Está descrito que se inicia pela resposta imunitária inata, seguidamente pela resposta imunitária adaptativa e termina com a memória imunológica (Murphy & Weaver, 2017).

<b>Resposta</b>	<b>Etapas</b>	<b>Tempo após a infecção até se iniciar a resposta</b>	<b>Duração da resposta</b>
Resposta imunitária inata	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamação</li> <li>- Ativação do complemento</li> <li>- Fagocitose</li> <li>- Destruição do agente patogénico</li> </ul>	Minutos	Dias
Resposta imunitária adaptativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interação entre células dendríticas e células T</li> <li>- Identificação do antígeno</li> <li>- Proliferação e diferenciação de células T</li> <li>- Ativação de células B</li> </ul>	Horas	Dias
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formação de células T efetoras e de memória</li> <li>- Interação entre células B e T</li> <li>- Formação de células B efetoras e de memória</li> <li>- Produção de anticorpos pelas células B</li> <li>- Migração de linfócitos efetores de órgãos linfoides periféricos</li> <li>- Eliminação do agente patogénico pelas células efetoras e anticorpos</li> </ul>	Dias	Semanas
Memória imunológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manutenção de células B e T de memória e quantidades elevadas de anticorpos no soro ou na mucosa.</li> <li>Proteção contra reinfeção</li> </ul>	Dias a semanas	Poderá ser durante toda a vida

**Tabela 5** – Etapas da resposta imunitária. Adaptado de Murphy & Weaver, 2017.

### 2.2.1. Imunidade inata

Existem vários tipos de células principais que intervêm na imunidade inata (Tabela 6), tais como: neutrófilos, macrófagos, CNK, mastócitos, basófilos, células dendríticas e eosinófilos (Abbas et al., 2019; Atkinson et al., 2015; Delves et al., 2017; Dembic, 2015; Marshall et al., 2018; McComb et al., 2019; Medina, 2016; Tomar & De, 2014). Todas estas células desempenham determinadas funções e têm principais alvos sobre os quais atuam (Marshall et al., 2018).

<b>Células</b>	<b>Funções</b>	<b>Principais alvos</b>
Neutrófilos	Fagocitose Desgranulação (libertação do conteúdo dos grânulos)	Bactérias Fungos
Macrófagos	Fagocitose Apresentação de antígenos às células T	Vários
CNK	Rejeição de tumores Eliminação de células infectadas Libertação de enzimas que induzem apoptose (morte celular programada)	Vírus Células tumorais
Mastócitos	Desgranulação Libertação de histamina, enzimas e citocinas	Parasitas Em alergias
Basófilos	Desgranulação Libertação de histamina, enzimas e citocinas	Em alergias
Células dendríticas	Fagocitose Apresentação de antígenos	Vários
Eosinófilos	Desgranulação Libertação de enzimas, fatores de crescimento e citocinas	Parasitas Em alergias

**Tabela 6** – Principais tipos de células que intervêm na imunidade inata. Adaptado de Marshall et al., 2018.

Para além destas células, também podem intervir as células linfoides inatas, que atuam na regulação da resposta imunitária inata e contribuem para a homeostasia dos tecidos (Marshall et al., 2018).

De salientar que as células da imunidade inata possuem recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os do tipo *Toll*, que identificam padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs). Nestes padrões, incluem-se os componentes da parede celular de bactérias e fungos, como por exemplo os lipopolissacáridos (Catanzaro et al., 2018; McComb et al., 2019).

Quando ocorre uma infeção, desencadeia-se uma resposta inflamatória, em que há produção de mediadores inflamatórios, dos quais se destacam as citocinas. Neste grupo, evidencia-se a presença da interleucina 1 (IL-1), da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral (Bergmeier, 2018; Marshall et al., 2018). As citocinas pertencem ao grupo dos biomarcadores imunológicos da saliva e serão abordadas mais adiante (Riis et al., 2020).

Além disso, ocorre a ativação do sistema complemento, que consiste numa cascata de reações bioquímicas com várias funções, nomeadamente de identificação e lise de bactérias e outros agentes patogénicos. Assim, permite que sejam, posteriormente, eliminados pelo processo de fagocitose (Atkinson et al., 2015; Marshall et al., 2018). A ativação deste sistema pode ocorrer através de três vias: a via clássica, a via alternativa e a via da lectina (Aounallah et al., 2020; McDonald & Levy, 2019). É regulada por várias proteínas, designadas por reguladoras ou frenadoras (Dembic, 2015; McComb et al., 2019).

Relativamente à via clássica, esta é ativada por anticorpos ligados às superfícies microbianas, que corresponde ao local de ligação para o complexo C1. Este complexo é formado por três subunidades (C1q, C1r e C1s). A subunidade C1s, quando ativada, gera uma enzima, a C3 convertase, formada por C4b e por C2b (C4b2b), associada à superfície microbiana. A C3 convertase cliva C3 e gera C3b. Por sua vez, esta C3b liga-se a C4b2b e dá origem à C5 convertase. Esta enzima vai ativar as etapas finais do complemento, o que permite formar o complexo de ataque à membrana (CAM) (McDonald & Levy, 2019).

Em relação à via alternativa, esta é ativada através da ligação de C3b às superfícies microbianas. O C3b liga o fator B, que é convertido no fator Bb, o que dá origem a uma C3 convertase. Esta enzima é responsável pela ativação das etapas finais do complemento (McDonald & Levy, 2019).

No que se refere à via da lectina, esta é ativada pela associação da lectina de ligação à manose a resíduos de manose presentes nas superfícies microbianas. A lectina de ligação à manose liga-se a enzimas, as proteases de serina, que vão clivar C4 e C2, o que dá origem a uma C3 convertase. Esta enzima vai ativar as etapas finais do complemento (McDonald & Levy, 2019).

Com a ativação das etapas finais do complemento, os complexos envolvidos atuam, de forma direta, nas membranas dos agentes patogénicos, o que provoca, conseqüentemente, a sua destruição (McComb et al., 2019).

Como as vias alternativa e da lectina não requerem a participação de anticorpos para a sua ativação, são consideradas pertencentes à imunidade inata. Já a via clássica, como requer a presença de anticorpos, pertence à imunidade adaptativa (McDonald & Levy, 2019).

A resposta imunitária inata tem vários objetivos principais, nomeadamente: prevenir, controlar ou eliminar infeções; remover células danificadas; promover a reparação dos tecidos que apresentam lesões; e estimular o desenvolvimento de respostas imunitárias adaptativas (Abbas et al., 2019). Este último objetivo refere-se à capacidade que a imunidade inata tem de alertar as células da imunidade adaptativa para atuarem, de forma a fornecerem uma resposta mais eficaz contra determinados tipos de agentes patogénicos (Catanzaro et al., 2018; Delves et al., 2017; Medina, 2016).

A saliva possui um papel fundamental na imunidade inata da cavidade oral. Na sua composição, existem várias proteínas com funções antimicrobianas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias essenciais, como por exemplo: histatinas, cistatinas, mucinas, lactoferrina e lisozima (Atkinson et al., 2015).

### **2.2.2. Imunidade adaptativa**

A imunidade adaptativa, também designada de adquirida ou específica, desencadeia-se após a imunidade inata e possui uma maior eficácia. Apresenta um conjunto de características gerais, anteriormente descritas, e as células intervenientes são os linfócitos B e T, cujas principais funções já foram mencionadas (Abbas et al., 2019; Bergmeier, 2018; Marshall et al., 2018; Rich & Chaplin, 2019; Tomar & De, 2014).

Os linfócitos possuem recetores de membrana especializados, os BCR e os TCR, respectivamente para os B e para os T. Estes têm a capacidade de reconhecer porções de

antígenos complexos, os designados determinantes antigénicos ou epítomos. Para tal, existem células que têm como função a apresentação dos antígenos aos linfócitos, denominadas de células apresentadoras de antígenos. As mais especializadas são as células dendríticas, que capturam antígenos microbianos provenientes do meio externo (Abbas et al., 2019; McComb et al., 2019).

Na imunidade adaptativa, quando os linfócitos identificam antígenos estranhos ao organismo, são ativados e iniciam a sua proliferação. Consequentemente, são formadas duas populações deste tipo de células, designadamente: os linfócitos B e os linfócitos T, que integram a imunidade humoral e a imunidade celular, respetivamente (Abbas et al., 2019; Aounallah et al., 2020; Atkinson et al., 2015; Delves et al., 2017; Marshall et al., 2018; Scully et al., 2017; Tomar & De, 2014).

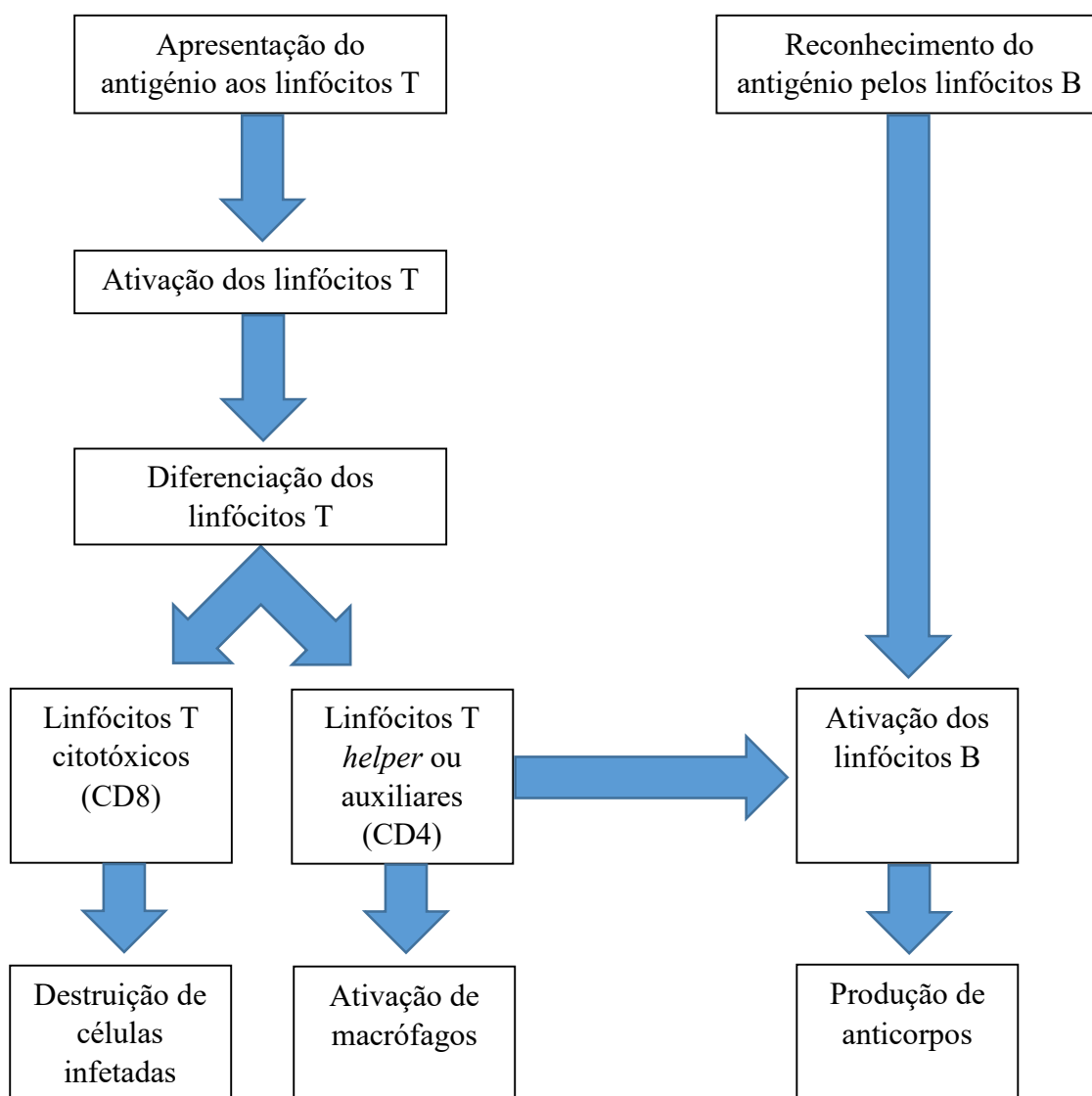
Na imunidade humoral, quando os linfócitos B reconhecem um antígeno, são ativados e produzem anticorpos (Ig). A sua produção é facilitada pela intervenção dos linfócitos T *helper* ou auxiliares, que emitem sinais estimuladores aos linfócitos B (Atkinson et al., 2015; Marshall et al., 2018; Scully et al., 2017). As Ig pertencem ao grupo dos biomarcadores imunológicos da saliva e serão abordadas mais adiante (Riis et al., 2020).

Na imunidade celular, quando ocorre a apresentação de um antígeno aos linfócitos T, estes são ativados e, assim, produzem citocinas que atuam nos processos inflamatórios. Estas células podem-se diferenciar em linfócitos T *helper* ou auxiliares e em linfócitos T citotóxicos, que possuem à superfície recetores do tipo CD4 e CD8, respetivamente (Atkinson et al., 2015; Marshall et al., 2018; McComb et al., 2019).

Enquanto que os linfócitos T auxiliares ativam macrófagos, para destruírem microrganismos fagocitados, os linfócitos T citotóxicos têm a capacidade de eliminar diretamente as células infetadas (Abbas et al., 2019; Marshall et al., 2018).

Relativamente aos mecanismos de imunidade humoral, está descrito que permitem a eliminação dos microrganismos extracelulares e dos respetivos produtos. No que se refere aos mecanismos de imunidade celular, estes são responsáveis pela remoção dos agentes patogénicos intracelulares, como os vírus (Scully et al., 2017).

Na imunidade adaptativa, a ativação e as principais funções dos linfócitos B e T, já mencionadas, encontram-se representadas, em seguida, de forma esquemática (Figura 9) (Marshall et al., 2018).



**Figura 9** – Imunidade adaptativa: ativação e principais funções dos linfócitos B e T. Adaptado de Marshall et al., 2018.

A resposta imunitária adaptativa tem vários objetivos principais, designadamente: atuar quando a imunidade inata não é eficaz; formar vias efetoras mais especializadas para eliminar agentes patogénicos específicos; e desenvolver uma memória imunológica, para remover mais rapidamente um determinado agente prejudicial, se ocorrer uma infeção subsequente (Marshall et al., 2018).

Na saliva proveniente do fluido crevicular, migram cerca de 1 milhão de leucócitos por minuto, no entanto, a sua função é questionável. Cerca de 99% são neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) e 1% são linfócitos. Mais de metade destes leucócitos sofre degeneração. É importante destacar o seu papel antimicrobiano, através da fagocitose e

da libertação de lisozima, hidrolases ácidas e radicais livres de oxigénio (Abbas et al., 2019).

### **2.3. Influência da saliva na imunidade oral**

A saliva desempenha um papel fundamental na imunidade da cavidade oral, devido às suas múltiplas funções protetoras, já referidas (Hernández & Taylor, 2020). Na sua composição, destaca-se a presença de um conjunto de biomarcadores imunológicos com grande relevância para a saúde oral e sistémica. A partir destes elementos, é possível avaliar o estado imunológico individual e, também, auxiliar no diagnóstico de doenças (Riis et al., 2020).

Para além dos biomarcadores imunológicos, existem várias proteínas na saliva que contribuem para a imunidade oral, devido às suas importantes funções antibacterianas, antifúngicas e antivirais (Huq et al., 2007; Pedersen et al., 2018; Rosa, 2011).

#### **2.3.1. Biomarcadores imunológicos presentes na saliva**

Como mencionado anteriormente, um biomarcador é uma alteração celular, bioquímica ou molecular que pode ser medida nos tecidos, nas células ou nos fluidos biológicos, como a saliva, e pode ter várias finalidades: rastreio, identificação da etiologia, diagnóstico, prognóstico e monitorização terapêutica (Ahsan, 2018; Khan et al., 2017; Roi et al., 2019; Yoshizawa et al., 2013).

Na saliva têm sido estudados, com importância crescente, os biomarcadores neoplásicos e inflamatórios/imunológicos. Estes serão abordados em seguida, designadamente: citocinas, proteína C-reativa (PCR), metaloproteinases da matriz (MMPs) e imunoglobulinas (Ig) (Riis et al., 2020).

##### **2.3.1.1. Citocinas**

As citocinas consistem em moléculas de sinalização do sistema imunitário, produzidas por todas as células nucleadas, mas principalmente pelos linfócitos (Abbas et al., 2019; McComb et al., 2019; O'Shea et al., 2019; Riis et al., 2020). São proteínas solúveis de baixo peso molecular que atuam nos processos de imunidade inata e adaptativa (Doan et al., 2013; Murphy & Weaver, 2017). Deste modo, intervêm na iniciação, amplificação ou atenuação da resposta imunitária e estão envolvidas nos processos inflamatórios ou anti-inflamatórios, respetivamente (Riis et al., 2020).

De referir que as citocinas presentes na saliva, para além de informarem acerca das condições de imunidade oral, podem, também, fornecer indicações sobre determinados processos de imunidade sistémica (Riis et al., 2020).

Estas proteínas podem atuar de três formas, nomeadamente: de forma autócrina, em que afetam o comportamento das próprias células produtoras das citocinas; de forma parácrina, ou seja, com ação sobre as células adjacentes; ou de forma endócrina, em que afetam células que se encontram mais distantes, porque são transportadas pela corrente sanguínea (por exemplo a IL-6). As vias mais utilizadas são a parácrina e autócrina (Murphy & Weaver, 2017).

Existem vários tipos de citocinas, tais como: interleucinas (IL), interferões (IFN), fatores de crescimento e fatores de necrose tumoral (TNF) (Dembic, 2015; Doan et al., 2013; Murphy & Weaver, 2017; O’Shea et al., 2019; Riis et al., 2020).

As IL constituem o maior grupo de citocinas (McComb et al., 2019). Existem várias IL, como por exemplo: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15 e IL-17, que desempenham importantes funções nos processos de imunidade (McComb et al., 2019).

Os IFN têm a capacidade de atuar contra o cancro e as infeções virais. Podem ser divididos em três grupos: o tipo I, constituído pelo IFN $\alpha$  e pelo IFN $\beta$ ; o tipo II, formado pelo IFN $\gamma$ ; e o tipo III, constituído pelo IFN $\lambda$  (McComb et al., 2019).

No que diz respeito aos TNF, estes intervêm na regulação da citotoxicidade tumoral. Neste grupo, incluem-se o TNF $\alpha$  e o TNF $\beta$  (McComb et al., 2019).

As principais citocinas, acima mencionadas, encontram-se descritas, em seguida, no que se refere às respetivas células produtoras e funções (Tabela 7) (McComb et al., 2019).

<b>Citocina</b>	<b>Células produtoras</b>	<b>Funções</b>
IL-1	Vários tipos de células	Múltiplas funções pró-inflamatórias, incluindo estimulação da reabsorção óssea e síntese de MMPs
IL-2	Linfócitos T	Proliferação de linfócitos T
IL-4	Linfócitos T Mastócitos	Ativação de linfócitos B Diferenciação de LTh2 Inibição de macrófagos

IL-6	Linfócitos T Macrófagos Células endoteliais	Crescimento e diferenciação de linfócitos B e T
IL-7	Células endoteliais	Proliferação de linfócitos T <i>naive</i> e de LTC de memória
IL-8	Macrófagos PMNs Fibroblastos Queratinócitos	Ação quimiotática para os PMNs, linfócitos T e monócitos
IL-10	Monócitos LTh2 LTreg	Supressão de macrófagos Inibição da diferenciação de LTh1 Ação anti-inflamatória
IL-12	Macrófagos Células dendríticas	Ativação de CNK Diferenciação de LTh1
IL-13	Linfócitos T	Proliferação de linfócitos B Inibição de macrófagos
IL-15	Fagócitos mononucleares	Estimulação do crescimento de linfócitos T e CNK Promoção da sobrevivência de LTC de memória
IL-17	Linfócitos T Macrófagos	Indução dos fibroblastos para produzirem citocinas pró-inflamatórias Estimulação da reabsorção óssea
IFN $\alpha$	Leucócitos Células dendríticas	Antiviral
IFN $\beta$	Fibroblastos	Antiviral
IFN $\gamma$	LTh1 LTC CNK	Ativação de macrófagos e CNK Inibição da diferenciação de LTh2
TNF $\alpha$	Linfócitos T Macrófagos Monócitos	Inibição da formação de tumores Morte celular

TNF $\beta$	LTh1	Ativação de macrófagos e neutrófilos
	LTC	Inibição de linfócitos T
	Macrófagos	Inibição da formação de tumores
	Monócitos	Morte celular

**Tabela 7** – Principais citocinas, respetivas células produtoras e funções. Adaptado de McComb et al., 2019.

### 2.3.1.2. Proteína C-reativa

A PCR consiste numa proteína inflamatória aguda, que é sintetizada, principalmente, pelas células hepáticas. No entanto, pode ser produzida por outros tipos de células, como por exemplo: células musculares lisas, células endoteliais, macrófagos, linfócitos e adipócitos. A sua produção é estimulada mediante a presença de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6 e também, mas em menor grau, em resposta à IL-1 e ao TNF $\alpha$  (Sproston & Ashworth, 2018).

Relativamente às suas principais funções, a PCR intervém na ativação do sistema complemento, na opsonização e na regulação dos processos inflamatórios (Sproston & Ashworth, 2018). É importante salientar que tem a capacidade de aumentar até 1000 vezes o seu valor basal em poucas horas a dias, em situações inflamatórias (Ansar & Ghosh, 2013; Sproston & Ashworth, 2018).

Vários estudos realizados demonstraram que esta proteína atua, essencialmente, como um biomarcador de inflamação sistémica (Riis et al., 2020). É referido que pode ser utilizada para avaliar a atividade inflamatória de uma doença e constitui um elemento auxiliar de diagnóstico (Ansar & Ghosh, 2013).

Além disso, esta proteína tem a capacidade de ser transportada do sangue para a saliva. Isto ocorre através de um processo de difusão pelos capilares que se encontram ao redor das glândulas salivares (Riis et al., 2020).

De referir, também, que existem determinados fatores que podem alterar os níveis da PCR, tais como: a idade, o género, os hábitos tabágicos, a quantidade de lípidos no sangue, a pressão arterial e os fatores genéticos e ambientais (Sproston & Ashworth, 2018).

### **2.3.1.3. Metaloproteinases da matriz**

As MMPs correspondem a enzimas, endopeptidases dependentes de zinco, que estão envolvidas na degradação de diversas proteínas da matriz extracelular. São produzidas por vários tecidos e células, tais como: tecido conjuntivo, fibroblastos, osteoblastos, células endoteliais, macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Existem vários tipos principais de MMPs, como por exemplo: collagenases, gelatinases, estromelinas e matrilisinas (Cui et al., 2017).

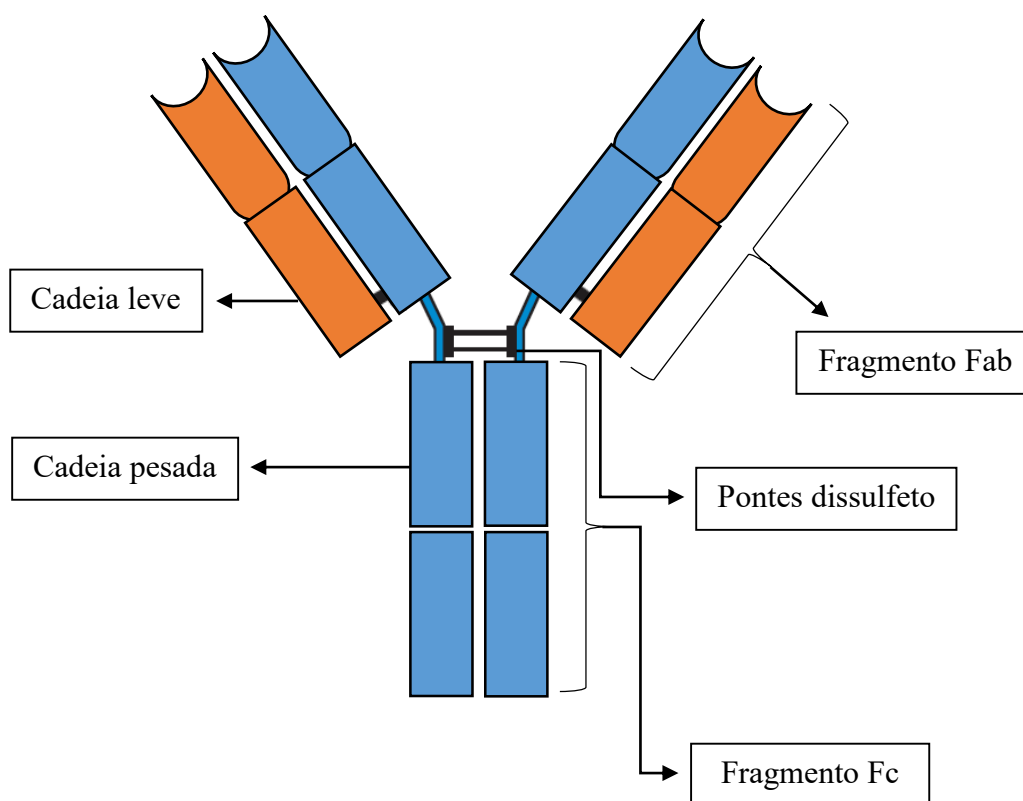
No que se refere às suas principais funções, as MMPs ativam os leucócitos e intervêm na regulação dos processos inflamatórios na cavidade oral (Riis et al., 2020). Desempenham um papel fundamental na resposta imunitária, na reparação de lesões em tecidos e na remodelação de vasos sanguíneos (Cui et al., 2017). Têm a capacidade de ativar vias de transdução de sinal, que controlam a produção de citocinas (Khokha et al., 2013).

Está descrito que a expressão das MMPs está aumentada em situações inflamatórias. Além disso, a atividade destas enzimas pode ser influenciada por um conjunto de fatores, nomeadamente: hormonas, fatores de crescimento, citocinas e influências genéticas (Cui et al., 2017).

### **2.3.1.4. Imunoglobulinas**

As Ig, também conhecidas como anticorpos, são proteínas produzidas pelos linfócitos B e intervêm nos mecanismos de imunidade humoral (Riis et al., 2020). Têm a capacidade de ativar o complemento, neutralizar e opsonizar vários tipos de agentes patogénicos, tais como: bactérias, vírus e fungos (Gröschl, 2017; Riis et al., 2020).

Em termos gerais, no que se refere à estrutura de uma Ig (Figura 10), esta apresenta uma forma aproximada de um “Y”, sendo constituída por dois tipos de cadeias de proteínas: leves e pesadas. Existem duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, ligadas por pontes dissulfeto. Cada cadeia pesada está associada a uma cadeia leve e as duas cadeias pesadas encontram-se unidas entre si. Além disso, destaca-se a presença de dois tipos principais de fragmentos, designadamente: o fragmento Fab, no qual ocorre a ligação ao antígeno, e o fragmento Fc, que permite a interação da Ig com moléculas e células efetoras. No entanto, podem existir variações ao nível da estrutura dos diferentes tipos de Ig (Murphy & Weaver, 2017).



**Figura 10** – Representação esquemática geral da estrutura de uma imunoglobulina.  
Adaptado de Murphy & Weaver, 2017.

Tal como já foi mencionado no tópico 1.2.4., referente às funções da saliva, neste fluido, é possível encontrar IgA secretora, IgG e IgM, sendo que a IgA secretora corresponde à Ig predominante e provém sobretudo das glândulas salivares (Kerr & Tribble, 2015). A IgA e a IgG, esta proveniente sobretudo do fluido crevicular gengival, são as mais comuns no fluido salivar (Brandtzaeg, 2013).

Relativamente à IgA, esta é produzida por células plasmáticas/plasmócitos situadas nas glândulas salivares, sendo transportada através do epitélio secretor (Brandtzaeg, 2013). Na mucosa, a IgA é sintetizada quase exclusivamente como um polímero, na forma dimérica, ou seja, com dois monómeros ligados (Li et al., 2020; Matsuzaki et al., 2020; Murphy & Weaver, 2017). A IgA é o principal anticorpo associado à mucosa oral (Bergmeier, 2018; Corthésy, 2010; Feller et al., 2013; Li et al., 2020; Matsuzaki et al., 2020; Murphy & Weaver, 2017). Assim sendo, atua como primeira linha de defesa da cavidade oral contra os agentes patogénicos (Matsuzaki et al., 2020; Rapson et al., 2019; Rich & Chaplin, 2019; Santo et al., 2011).

O mecanismo de síntese e secreção da IgA salivar inicia-se nas glândulas salivares. As células B efectoras, presentes no epitélio glandular, diferenciam-se em plasmócitos. Estas células expressam o recetor da Ig polimérica, poliIg, na sua membrana basolateral. Este recetor liga-se à cadeia J de união da IgA polimérica. Seguidamente, forma-se um complexo que é transportado para a membrana apical e, conseqüentemente, é libertado para o lúmen na forma de IgA secretora. Esta IgA apresenta um componente secretor que lhe confere resistência contra a degradação proteolítica (Hajishengallis & Hajishengallis, 2014).

Em relação à IgG, a maioria tem origem na circulação sanguínea. A partir da circulação, passa, por difusão, para o fluido crevicular gengival e, seguidamente, é transportada para a saliva (Brandtzaeg, 2013).

As principais funções associadas à IgA, IgG e IgM encontram-se descritas em seguida (Tabela 8) (Marshall et al., 2018).

<b>Imunoglobulina</b>	<b>Principais funções</b>
IgA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteção das mucosas</li> <li>- Neutralização de bactérias, vírus, toxinas e enzimas</li> </ul>
IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principal imunoglobulina durante a resposta imunitária secundária</li> <li>- Neutralização de vírus e toxinas</li> <li>- Opsonização de antigénios</li> <li>- Fixação do complemento</li> </ul>
IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeira imunoglobulina expressa durante o desenvolvimento dos linfócitos B</li> <li>- Opsonização de antigénios</li> <li>- Fixação do complemento</li> </ul>

**Tabela 8** – Principais funções associadas à IgA, IgG e IgM. Adaptado de Marshall et al., 2018.

### **2.3.2. Outras proteínas da saliva**

Na saliva, destaca-se a presença de várias proteínas cujas funções contribuem para a imunidade da cavidade oral, tais como: histatinas, cistatinas, mucinas, estaterinas, defensinas, lisozima, lactoferrina, peroxidase,  $\alpha$ -amilase, aglutinina, calprotectina, catelicidina e proteínas ricas em prolina (Huq et al., 2007; Rosa, 2011). Algumas destas já foram mencionadas anteriormente, no tópico 1.2.4., referente às funções da saliva (Pedersen et al., 2018).

#### **2.3.2.1. Histatinas**

As histatinas consistem em proteínas de baixo peso molecular, ricas em histidina e secretadas pelas glândulas parótida e submandibular (Huq et al., 2007).

Estas proteínas apresentam atividade antibacteriana e antifúngica (Huq et al., 2007; Rosa, 2011). Atuam contra determinadas estirpes de *Streptococcus mutans* e *Porphyromonas gingivallis*; neutralizam os lipopolissacáridos da parede de bactérias gram-negativas; e impedem o crescimento e desenvolvimento do fungo *Candida albicans*. Além disso, têm a capacidade de inibir a secreção de histamina pelos mastócitos nos processos inflamatórios (Rosa, 2011).

#### **2.3.2.2. Cistatinas**

As cistatinas são proteínas constituídas por vários resíduos de cisteína e secretadas pelas glândulas parótida, submandibular e sublingual (Huq et al., 2007).

Estas proteínas protegem os tecidos orais contra a degradação provocada por proteinases de cisteína libertadas por bactérias (Huq et al., 2007). Além disso, têm também capacidades antivirais (Triana et al., 2012).

#### **2.3.2.3. Mucinas**

As mucinas consistem em glicoproteínas (Huq et al., 2007; Triana et al., 2012). São secretadas pelas glândulas submandibular e sublingual e, também, por glândulas minor mucosas presentes no palato e na mucosa labial (Dawes et al., 2015).

Estas moléculas têm a capacidade de formar géis hidrofílicos viscosos, que funcionam como barreiras de defesa do epitélio oral contra a entrada de agentes patogénicos, como as bactérias e os vírus, permitindo a sua agregação (Triana et al., 2012).

#### **2.3.2.4. Estaterinas**

As estaterinas são proteínas constituídas por resíduos de tirosina e secretadas pela glândula parótida (Huq et al., 2007).

Estas proteínas atuam na lubrificação das superfícies dentárias (Huq et al., 2007). Têm a capacidade de inibir a precipitação espontânea de sais de cálcio e fosfato nas superfícies dentárias, o que contribui para o equilíbrio das estruturas dentárias, para além de impedirem a ligação das bactérias potencialmente cariogénicas à superfície do dente (Rosa, 2011).

#### **2.3.2.5. Defensinas**

As defensinas referem-se a proteínas antimicrobianas (Huq et al., 2007). Na saliva total, existem  $\alpha$ -defensinas, produzidas por neutrófilos, e  $\beta$ -defensinas, produzidas por células da mucosa oral (Fábián et al., 2012).

Estas moléculas possuem ampla atividade antibacteriana, mas também atuam contra fungos e vírus. Além disso, intervêm ao nível do sistema imunitário, visto que têm a capacidade de ativar determinadas citocinas (Fábián et al., 2012).

#### **2.3.2.6. Lisozima**

A lisozima corresponde a uma proteína de baixo peso molecular (Fábián et al., 2012; Triana et al., 2012). É secretada pelos ductos das glândulas parótida, submandibular e sublingual (Huq et al., 2007). Deriva, também, do fluido crevicular gengival (Dawes et al., 2015).

Esta proteína atua sobre a parede celular de bactérias, o que promove a sua destruição na presença de saliva hipotónica (Rosa, 2011; Triana et al., 2012). Tem ação sobre bactérias gram-positivas (Fábián et al., 2012).

#### **2.3.2.7. Lactoferrina**

A lactoferrina consiste numa glicoproteína (Huq et al., 2007) secretada pela glândula parótida e presente no fluido crevicular gengival (Fábián et al., 2012).

Esta proteína liga-se ao ferro livre na saliva. Deste modo, exerce uma ação bactericida ou bacteriostática sobre microrganismos que dependem de ferro, como por exemplo *Streptococcus mutans*. Além disso, tem a capacidade de atuar contra fungos e vírus e

apresenta funções anti-inflamatórias e imunomoduladoras, potenciando os efeitos da lizosima e das Ig na eliminação de bactérias. Aglutina as bactérias prevenindo a sua adesão às células do hospedeiro (Rosa, 2011).

#### **2.3.2.8. Peroxidase**

A peroxidase é uma proteína produzida pelas glândulas salivares e está presente no fluido crevicular gengival (Fábián et al., 2012).

Esta proteína catalisa a síntese de compostos bactericidas como o hipotiocianato e o ácido hipotiocianoso a partir da reação do peróxido de hidrogénio com o tiocianato. Estes compostos, ao interagirem com enzimas bacterianas, vão inibir a produção de ácidos pelas bactérias (Triana et al., 2012).

#### **2.3.2.9. $\alpha$ -amilase**

A  $\alpha$ -amilase trata-se de uma proteína secretada pela glândula parótida, sendo a mais abundante que é produzida por esta glândula salivar (Huq et al., 2007).

Esta proteína desempenha uma ação essencial na degradação do amido e do glicogénio provenientes da dieta (Pedersen et al., 2018). Além disso, tem a capacidade de inibir o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*, uma bactéria periodontopatogénica (Dawes et al., 2015).

#### **2.3.2.10. Aglutinina**

A aglutinina corresponde a uma proteína altamente glicosilada (glicoproteína), secretada apenas pela glândula parótida. Tem a capacidade de se unir a *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguinis*, inibindo a ação destas bactérias (Triana et al., 2012).

#### **2.3.2.11. Calprotectina**

A calprotectina consiste numa proteína ligante de cálcio e zinco (Huq et al., 2007). É secretada pelos neutrófilos e pelas células epiteliais orais. Inibe o crescimento microbiano e evita as reações inflamatórias que provocam a destruição dos tecidos orais (Fábián et al., 2012).

### 2.3.2.12. Catelicidina

A catelicidina é uma proteína secretada pelos neutrófilos. Tem a capacidade de se ligar às membranas bacterianas, provocando a sua rutura e conseqüente eliminação da bactéria. Além disso, intervém na reepitelização de feridas e úlceras na cavidade oral e apresenta propriedades imunomoduladoras (Fábián et al., 2012).

### 2.3.2.13. Proteínas ricas em prolina

As proteínas ricas em prolina possuem menos de 50% de hidratos de carbono. Têm um importante papel na lubrificação e proteção da cavidade oral, além de terem efeitos antimicrobianos (causam apoptose bacteriana e inibem as funções metabólica e de adesão) e de impedirem a formação de cálculo e placa, devido à sua capacidade de se ligarem ao cálcio (Rosa, 2011).

Em seguida, são apresentadas várias proteínas da saliva, as respectivas glândulas salivares onde ocorre a sua produção, o tipo de célula produtora e as suas principais funções (Tabela 9) (Patel & Barros, 2015).

<b>Proteínas da saliva</b>	<b>Glândulas salivares produtoras</b>	<b>Tipo de célula produtora</b>	<b>Principais funções</b>
Histatinas	Parótida Submandibular	Acinar	Antifúngico Antibacteriano
Cistatinas	Parótida Submandibular	Acinar	Antiviral Inibição das proteases
Mucinas	Submandibular Sublingual	Acinar	Antimicrobiano Lubrificação Proteção contra proteases
Estaterinas	Parótida Submandibular	Acinar	Inibição da precipitação de cálcio e fosfato
Lisozima	Parótida Submandibular	Ductal	Antimicrobiano
Lactoferrina	Parótida Submandibular	Acinar	Antimicrobiano Anti-inflamatório
Peroxidase	Parótida Submandibular		Antimicrobiano

$\alpha$ -amilase	Parótida Submandibular	Acinar	Hidrólise de amido/glicogénio
Aglutinina	Parótida		Agregação de bactérias
Proteínas ricas em prolina	Parótida Submandibular	Acinar	Prevenção da formação de placa bacteriana Ligação de cálcio Antimicrobiano Lubrificação

**Tabela 9** – Proteínas da saliva. Adaptado de Patel & Barros, 2015.

#### 2.4. Importância da Imunologia na saúde oral e geral

A Imunologia é uma ciência bastante complexa que apresenta vários campos de atuação. Dedicar-se ao estudo dos processos de imunidade que ocorrem no organismo, a nível celular e molecular e, também, encontra-se associada ao diagnóstico e tratamento de patologias do sistema imunitário (Alcivar et al., 2018).

A saúde oral envolve a capacidade de realizar diversas funções, como falar, mastigar, engolir e transmitir emoções, sem dor, desconforto e doença na cavidade oral. Além disso, é essencial para o bem-estar físico e mental, sendo influenciada por fatores genéticos, biológicos e ambientais (Glick et al., 2016).

É importante salientar que a saúde oral tem grande influência na saúde geral individual (Alpert, 2016; Bergmeier, 2018; Kane, 2017). Está descrito que a cavidade oral constitui um local favorável à entrada de múltiplos agentes patogénicos, causadores de doenças (Alpert, 2016; Moutsopoulos & Konkel, 2018). Estes agentes patogénicos podem, por sua vez, atingir facilmente outras partes do organismo, por exemplo, através da corrente sanguínea. Deste modo, uma cavidade oral saudável é fundamental para prevenir condições patológicas sistémicas (Alpert, 2016).

As reações imunológicas sistémicas, detetadas ao nível do sangue, têm expressão nos dentes e na gengiva, através do fluido crevicular. As substâncias produzidas pela placa bacteriana podem difundir-se para o fluido crevicular e, ao atravessarem o epitélio juncional, têm acesso à circulação sanguínea sistémica (Bibi et al., 2021).

De destacar que a integridade da mucosa oral e das estruturas dentárias, em conjunto com uma flora oral normal, são requisitos essenciais para que haja uma situação de equilíbrio oral. Assim sendo, de forma a evitar que os microrganismos prejudiciais penetrem na mucosa oral, é importante a ação dos mecanismos de imunidade inata e adaptativa que constituem o sistema imunitário (Atkinson et al., 2015).

Uma das características principais do sistema imunitário é a sua flexibilidade, na medida em que possui meios de defesa contra os agentes patogénicos e intervém, também, ao nível do suporte e reparação dos tecidos (Riis et al., 2020). É referido que o sistema imunitário tem a capacidade de se adaptar a alterações inesperadas, como por exemplo infeções, e desencadear respostas eficazes (Nicholson, 2016).

De mencionar a presença indispensável de determinados agentes que contribuem para a proteção imunológica oral, como a saliva glandular e o fluido crevicular gengival, anteriormente descritos. Tal como já foi explicado, na composição destes fluidos biológicos, existe uma diversidade de elementos com funções primordiais na manutenção da integridade das estruturas orais (Atkinson et al., 2015; Feller et al., 2013; Moutsopoulos & Konkel, 2018).



### III. CONCLUSÃO

É importante considerar que a cavidade oral corresponde a um local anatómico de elevada complexidade. Para além das várias estruturas duras e moles que a constituem, existem muitos outros elementos, não observáveis diretamente.

A saliva glandular consiste num fluido biológico multifacetado, que apresenta uma diversidade de componentes, funções e aplicações. É produzida nas glândulas salivares, através de um conjunto de processos bioquímicos, nos quais intervêm várias células, moléculas e iões. Quando é libertada no meio oral, mistura-se com outros compostos, tais como o fluido crevicular gengival, os microrganismos e os restos de alimentos que possam existir, o que conduz à formação da saliva total. Os diferentes constituintes salivares intervêm na manutenção da saúde oral, na reparação dos tecidos, nos processos digestivos iniciais e na articulação da fala.

Relativamente às suas aplicações práticas, a saliva pode ser utilizada nas várias ciências “ómicas”. Verifica-se, assim, que este fluido oferece um conjunto de vantagens como meio auxiliar no âmbito da pesquisa e diagnóstico de doenças.

Devido à exposição aumentada da cavidade oral a diversos tipos de agentes patogénicos, são desenvolvidos mecanismos de defesa, com o objetivo de evitar infeções e outros problemas que possam surgir.

Evidencia-se o papel da saliva na imunidade oral, na medida em que confere proteção dos tecidos orais contra possíveis agressões. A este nível, a compreensão dos fundamentos da Imunologia Oral é de elevada importância para explicar os processos que garantem a integridade da cavidade oral.

Muitos dos componentes salivares desempenham funções antimicrobianas essenciais e atuam nos processos de imunidade inata e adaptativa que constituem o sistema imunitário. Este sistema é um mecanismo elaborado, que tem a capacidade de diferenciar aquilo que pertence ao próprio organismo dos agentes estranhos que necessitam de ser eliminados. As várias moléculas, células, tecidos e órgãos especializados que pertencem ao sistema imunitário atuam de forma coordenada e dinâmica, no sentido de resolver, com sucesso, os problemas identificados.

Os biomarcadores que se encontram no fluido salivar fornecem informações relevantes sobre os processos biológicos normais que ocorrem no organismo, mas também acerca

de alterações indicadoras de doenças. Existem vários tipos de biomarcadores salivares, dos quais se destacam os biomarcadores imunológicos. Destes, fazem parte as citocinas, a proteína C-reativa, as metaloproteinases da matriz e as imunoglobulinas. Todos eles exercem uma influência muito significativa na imunidade oral, uma vez que possuem propriedades protetoras consideráveis.

A IgA é a imunoglobulina predominante na saliva. Este anticorpo tem uma ação preponderante na proteção da mucosa oral, devido à sua capacidade de neutralizar vários tipos de agentes prejudiciais, como bactérias, vírus e toxinas.

Para além dos biomarcadores imunológicos, existem outros componentes da saliva que contribuem para a imunidade da cavidade oral. Destaca-se a presença de várias proteínas que desempenham importantes funções antimicrobianas, tais como: as histatinas, as cistatinas, as mucinas, as estaterinas, as defensinas, a lisozima, a lactoferrina, a peroxidase, a  $\alpha$ -amilase, a aglutinina, a calprotectina, a catelicidina e as proteínas ricas em prolina.

Tendo em conta que as reações imunológicas locais têm expressão a nível sistémico e vice-versa, conclui-se, assim, que a presença da saliva é indispensável para assegurar e manter o equilíbrio oral. Uma cavidade oral saudável advém de uma proteção imunológica eficaz, o que evita a ocorrência de infeções e patologias orais. Consequentemente, uma boa saúde oral contribui para prevenir o aparecimento e desenvolvimento de doenças sistémicas, o que proporciona condições favoráveis de saúde geral. Em suma, o funcionamento adequado de todo o organismo tem um impacto positivo na qualidade de vida individual.

**IV. BIBLIOGRAFIA**

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). *Imunologia Celular e Molecular* (9<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

Ahsan, H. (2018). Biomolecules and biomarkers in oral cavity: bioassays and immunopathology. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 40(1), 52–69. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1550423>

Alcívar, J. C., Guerra, J. A., Alcívar, A. U., Mendoza, M. B., Mera, S. Z., Mendoza, V. B., & Vázquez, Y. (2018). “Importancia de la inmunología como ciencia”. *Ciencia Digital*, 2(3), 28–49.

Ali, K. (2016). Oral mucosa. Em S. Creanor (Ed.), *Essential Clinical Oral Biology* (1<sup>a</sup> ed., pp. 65–67). Wiley Blackwell.

Almeida, P. D. V., Grégio, A. M. T., Machado, M. Â. N., Lima, A. A. S., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 072–080. <https://doi.org/10.5005/jcdp-9-3-72>

Alpert, P. T. (2016). Oral Health: The Oral-Systemic Health Connection. *Home Health Care Management & Practice*, 29(1), 56–59. <https://doi.org/10.1177/1084822316651658>

Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic Research*, 56(1), 131–142. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8384-0>

Aounallah, H., Bensaoud, C., M'ghirbi, Y., Faria, F., Chmelař, J., & Kotsyfakis, M. (2020). Tick Salivary Compounds for Targeted Immunomodulatory Therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583845>

Arrais, J. P., Rosa, N., Melo, J., Coelho, E. D., Amaral, D., Correia, M. J., Barros, M., & Oliveira, J. L. (2013). OralCard: A bioinformatic tool for the study of oral proteome. *Archives of Oral Biology*, 58(7), 762–772. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.12.012>

Atkinson, J. C., Moutsopoulos, N., Pillemer, S. R., Imanguli, M. M., & Challacombe, S. (2015). Immunologic Diseases. Em M. Glick (Ed.), *Burket's Oral Medicine* (12<sup>a</sup> ed., pp. 490–492). People's Medical Publishing House-USA.

- Bergmeier, L. A. (2018). Immunology of the Oral Mucosa. Em L. A. Bergmeier (Ed.), *Oral Mucosa in Health and Disease* (1ª ed., pp. 54–62). Springer.
- Bergthaler, A., & Menche, J. (2017). The immune system as a social network. *Nature Immunology*, *18*(5), 481–482. <https://doi.org/10.1038/ni.3727>
- Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, *26*(5), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules26051208>
- Bowers, L. M., Fox, P. C., & Brennan, M. T. (2015). Salivary Gland Diseases. Em M. Glick (Ed.), *Burket's Oral Medicine* (12ª ed., pp. 219–221). People's Medical Publishing House-USA.
- Brandtzaeg, P. (2013). Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *Journal of Oral Microbiology*, *5*(1), 1–25. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.20401>
- Brodin, P., & Davis, M. M. (2016). Human immune system variation. *Nature Reviews Immunology*, *17*(1), 21–29. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.125>
- Carbone, Z., Haydee, C. N., González, M. M., & Martínez, S. E. (2016). La saliva: una mirada hacia el diagnóstico. *Rev. Ateneo Argent. Odontol*, *1*, 39–43.
- Castañeda, A., & Moya, G. (2012). Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión. *UstaSalud*, *11*(2), 101–111.
- Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. (2018). Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. *Molecules*, *23*(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
- Chaker, A. (2016). Anatomy and Microanatomy of Tonsils. Em M. J. H. Ratcliffe, A. Defranco, M. Miyasaka, & T. Mosmann (Eds.), *Encyclopedia of Immunobiology* (1ª ed., pp. 420–425). Academic Press.
- Chojnowska, S., Baran, T., Wilińska, I., Sienicka, P., Cabaj-Wiater, I., & Knaś, M. (2018). Human saliva as a diagnostic material. *Advances in Medical Sciences*, *63*(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.11.002>

- Coleman, L., Gold, J. A., & Zakowski, M. (2018). Functional Anatomy of the Airway. Em C. A. Hagberg, C. A. Artime, & M. F. Aziz (Eds.), *Hagberg and Benumof's Airway Management* (4<sup>a</sup> ed., pp. 4–5). Elsevier.
- Corthésy, B. (2010). Role of secretory immunoglobulin A and secretory component in the protection of mucosal surfaces. *Future Microbiology*, 5(5), 817–829. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.39>
- Costello, R., Prabhu, V., & Whittet, H. (2016). Lingual tonsil: Clinically applicable macroscopic anatomical classification system. *Clinical Otolaryngology*, 42(1), 144–147. <https://doi.org/10.1111/coa.12715>
- Creanor, S. (2016). An introduction to the human dentition. Em S. Creanor (Ed.), *Essential Clinical Oral Biology* (1<sup>a</sup> ed., pp. 2–4). Wiley Blackwell.
- Creanor, S., & Ali, K. (2016). Tooth development. Em S. Creanor (Ed.), *Essential Clinical Oral Biology* (1<sup>a</sup> ed., p. 14). Wiley Blackwell.
- Cruchley, A. T., & Bergmeier, L. A. (2018). Structure and Functions of the Oral Mucosa. Em L. A. Bergmeier (Ed.), *Oral Mucosa in Health and Disease* (1<sup>a</sup> ed., pp. 1–15). Springer.
- Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Em R. Khalil (Ed.), *Matrix Metalloproteinases and Tissue Remodeling in Health and Disease: Cardiovascular Remodeling* (1<sup>a</sup> ed., pp. 1–73). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- Dawes, C., Pedersen, A. M. L., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sia, Y. W., Joshi, R. K., Jensen, S. B., Kerr, A. R., & Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
- Dawes, C., & Wong, D. T. W. (2019). Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *Journal of Dental Research*, 98(2), 133–141. <https://doi.org/10.1177/0022034518816961>
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2017). *Roitt's Essential Immunology* (13<sup>a</sup> ed.). Wiley Blackwell.

Dembic, Z. (2015). *The Cytokines of the Immune System: The role of cytokines in disease related to immune response* (1<sup>a</sup> ed.). Academic Press.

Doan, T., Melvold, R., Viselli, S., & Waltenbaugh, C. (2013). *Lippincott's Illustrated Reviews Immunology* (2<sup>a</sup> ed.). Wolters Kluwer.

Dodds, M., Roland, S., Edgar, M., & Thornhill, M. (2015). Saliva A review of its role in maintaining oral health and preventing dental disease. *BDJ Team*, 2(1–8), 11–13. <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2015.123>

Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2017). Saliva and the Control of Its Secretion. *Medical Radiology*, 21–57. [https://doi.org/10.1007/174\\_2017\\_143](https://doi.org/10.1007/174_2017_143)

Fábián, T. K., Hermann, P., Beck, A., Fejérdy, P., & Fábián, G. (2012). Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4295–4320. <https://doi.org/10.3390/ijms13044295>

Fatima, S., Muzammal, M., Rehman, A., Shah, K. U., Kamran, M., Mashal, S., Rustam, S. A., Sabir, M. W., & Nayab, A. (2020). Composition and Function of Saliva: a Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(6), 1552–1567.

Feller, L., Altini, M., Khammissa, R. A. G., Chandran, R., Bouckaert, M., & Lemmer, J. (2013). Oral mucosal immunity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 116(5), 576–583. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.07.013>

Glick, M., Williams, D. M., Kleinman, D. V., Vujicic, M., Watt, R. G., & Weyant, R. J. (2016). A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *British Dental Journal*, 221(12), 792–793. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.953>

Gröschl, M. (2017). Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis*, 9(8), 655–668. <https://doi.org/10.4155/bio-2017-0010>

Hajishengallis, E., & Hajishengallis, G. (2014). Immunology of the Oral Cavity. Em R. J. Lamont, G. N. Hajishengallis, & H. F. Jenkinson (Eds.), *Oral Microbiology and Immunology* (2<sup>a</sup> ed., pp. 214–216). ASM Press.

Heller, D., Helmerhorst, E. J., & Oppenheim, F. G. (2016). Saliva and Serum Protein Exchange at the Tooth Enamel Surface. *Journal of Dental Research*, 96(4), 437–443. <https://doi.org/10.1177/0022034516680771>

- Hernández, L. M., & Taylor, M. K. (2020). Salivary Gland Anatomy and Physiology. Em D. A. Granger & M. K. Taylor (Eds.), *Salivary Bioscience: Foundations of Interdisciplinary Saliva Research and Applications* (1<sup>a</sup> ed., pp. 23–29). Springer.
- Huq, N. L., Cross, K. J., Ung, M., Myroforidis, H., Veith, P. D., Chen, D., Stanton, D., He, H., Ward, B. R., & Reynolds, E. C. (2007). A Review of the Salivary Proteome and Peptidome and Saliva-derived Peptide Therapeutics. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, *13*(4), 547–564. <https://doi.org/10.1007/s10989-007-9109-9>
- Husain, M. A. (2017). Dental Anatomy and Nomenclature for the Radiologist. *Radiologic Clinics of North America*, *56*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.08.001>
- Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., & Tran, S. D. (2016). Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, *6*(1), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
- Kaczor-Urbanowicz, K. E., Martin Carreras-Presas, C., Aro, K., Tu, M., Garcia-Godoy, F., & Wong, D. T. W. (2016). Saliva diagnostics – Current views and directions. *Experimental Biology and Medicine*, *242*(5), 459–472. <https://doi.org/10.1177/1535370216681550>
- Kane, S. F. (2017). The effects of oral health on systemic health. *General Dentistry*, *65*(6), 30–34.
- Kelley, J. M. (2007). Inmunología, biología molecular y la enfermedad. *Rev. Méd. Clín. Condes*, *18*(4), 287–297.
- Kerr, J. E., & Tribble, G. D. (2015). Salivary Diagnostics and the Oral Microbiome. Em C. F. Streckfus (Ed.), *Advances in Salivary Diagnostics* (1<sup>a</sup> ed., pp. 89–91). Springer.
- Khan, R., Khurshid, Z., & Asiri, F. (2017). Advancing Point-of-Care (PoC) Testing Using Human Saliva as Liquid Biopsy. *Diagnostics*, *7*(3), 1–12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7030039>
- Khokha, R., Murthy, A., & Weiss, A. (2013). Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, *13*(9), 649–665. <https://doi.org/10.1038/nri3499>

- Khurshid, Z., Zohaib, S., Najeeb, S., Zafar, M. S., Slowey, P. D., & Almas, K. (2016). Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(6). <https://doi.org/10.3390/ijms17060846>
- Lewis, D. E., & Blutt, S. E. (2019). Organization of the Immune System. Em R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. W. Schroeder, A. J. Frew, & C. M. Weyand (Eds.), *Clinical Immunology: Principles and Practice* (5<sup>a</sup> ed., p. 19). Elsevier.
- Li, Y., Jin, L., & Chen, T. (2020). The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed Research International*, *2020*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/2032057>
- Madani, M., Berardi, T., & Stoopler, E. T. (2014). Anatomic and Examination Considerations of the Oral Cavity. *Medical Clinics of North America*, *98*(6), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.001>
- Malathi, N., Mythili, S., & Vasanthi, H. R. (2014). Salivary Diagnostics: A Brief Review. *ISRN Dentistry*, *2014*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/158786>
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2013). *Immunology* (8<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, *14*(2), 5–14. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Matsuzaki, K., Sugimoto, N., Islam, R., Hossain, M. E., Sumiyoshi, E., Katakura, M., & Shido, O. (2020). Salivary Immunoglobulin A Secretion and Polymeric Ig Receptor Expression in the Submandibular Glands Are Enhanced in Heat-Acclimated Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21030815>
- McComb, S., Thiriot, A., Akache, B., Krishnan, L., & Stark, F. (2019). Introduction to the Immune System. Em K. M. Fulton & S. M. Twine (Eds.), *Immunoproteomics: Methods and Protocols* (2<sup>a</sup> ed., pp. 1–24). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9597-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9597-4_1)
- McDonald, D. R., & Levy, O. (2019). Innate Immunity. Em R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. W. Schroeder, A. J. Frew, & C. M. Weyand (Eds.), *Clinical Immunology: Principles and Practice* (5<sup>a</sup> ed., pp. 39–43). Elsevier.

- McDonald, S. (2016). Lymph nodes of the head and neck and the tonsils. Em S. Creanor (Ed.), *Essential Clinical Oral Biology* (1<sup>a</sup> ed., pp. 132–133). Wiley Blackwell.
- McDonald, S., & Creanor, S. (2016). The tongue. Em S. Creanor (Ed.), *Essential Clinical Oral Biology* (1<sup>a</sup> ed., pp. 121–124). Wiley Blackwell.
- McHanwell, S. (2016). Pharynx. Em S. Standring & M. Gleeson (Eds.), *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41<sup>a</sup> ed., pp. 573–577). Elsevier.
- Medina, K. L. (2016). Overview of the immune system. Em S. J. Pitttock & A. Vincent (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (1<sup>a</sup> ed., pp. 61–76). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00004-9>
- Moutsopoulos, N. M., & Konkel, J. E. (2018). Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*, 39(4), 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
- Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology* (9<sup>a</sup> ed.). Garland Science.
- Nemoda, Z. (2020). The Use of Saliva for Genetic and Epigenetic Research. Em D. A. Granger & M. K. Taylor (Eds.), *Salivary Bioscience: Foundations of Interdisciplinary Saliva Research and Applications* (1<sup>a</sup> ed., pp. 155–165). Springer.
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Nunes, L., Mussavira, S., & Bindhu, O. (2015). Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia Medica*, 25(2), 177–192. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.018>
- Odanaka, H., Obama, T., Sawada, N., Sugano, M., Itabe, H., & Yamamoto, M. (2020). Comparison of protein profiles of the pellicle, gingival crevicular fluid, and saliva: Possible origin of pellicle proteins. *Biological Research*, 53(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-0271-2>
- O'Shea, J. J., Gadina, M., & Siegel, R. M. (2019). Cytokines and Cytokine Receptors. Em R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. W. Schroeder, A. J. Frew, & C. M. Weyand (Eds.), *Clinical Immunology: Principles and Practice* (5<sup>a</sup> ed., p. 127). Elsevier.

Patel, S. A., & Barros, J. A. (2015). Introduction. Em C. F. Streckfus (Ed.), *Advances in Salivary Diagnostics* (1ª ed., pp. 1–15). Springer.

Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(9). <https://doi.org/10.1111/joor.12664>

Proctor, G. B. (2018). Saliva and Salivary Glands. Em S. A. Whawell & D. W. Lambert (Eds.), *Basic Sciences for Dental Students* (1ª ed., pp. 208–219). Wiley Blackwell.

Qin, R., Steel, A., & Fazel, N. (2017). Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clinics in Dermatology*, 35(5), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.005>

Quesada, J. G., & Álvarez, S. R. (2017). Biomarcadores en el fluido gingival crevicular: Revisión de literatura. *Odovtos – International Journal of Dental Sciences*, 19(3), 35–43.

Rapson, A., Collman, E., Faustini, S., Yonel, Z., Chapple, I. L., Drayson, M. T., Richter, A., Campbell, J. P., & Heaney, J. L. J. (2019). Free light chains as an emerging biomarker in saliva: Biological variability and comparisons with salivary IgA and steroid hormones. *Brain, Behavior, and Immunity*, 83, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.018>

Rathnayake, N., Gieselmann, D.-R., Heikkinen, A., Tervahartiala, T., & Sorsa, T. (2017). Salivary Diagnostics—Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7010007>

Rich, R. R., & Chaplin, D. D. (2019). The Human Immune Response. Em R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. W. Schroeder, A. J. Frew, & C. M. Weyand (Eds.), *Clinical Immunology: Principles and Practice* (5ª ed., pp. 3–12). Elsevier.

Riis, J. L., Byrne, M. L., Hernández, L. M., & Robles, T. F. (2020). Salivary Bioscience, Immunity, and Inflammation. Em D. A. Granger & M. K. Taylor (Eds.), *Salivary Bioscience: Foundations of Interdisciplinary Saliva Research and Applications* (1ª ed., pp. 242–259). Springer.

Roblegg, E., Coughran, A., & Sirjani, D. (2019). Saliva: An all-rounder of our body. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142(June), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.016>

- Roi, A., Rusu, L. C., Roi, C. I., Luca, R. E., Boia, S., & Munteanu, R. I. (2019). A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Disease Markers*, 2019(1). <https://doi.org/10.1155/2019/8761860>
- Rosa, N. (2011). *Do proteoma salivar ao oraloma* [Tese de Doutorado, Universidade Católica Portuguesa]. Repositório Institucional da Universidade Católica Portuguesa. <http://hdl.handle.net/10400.14/9019>
- Saloom, H. F., & Carpenter, G. H. (2018). Saliva and Gingival Crevicular Fluid: Contributions to Mucosal Defense. Em L. A. Bergmeier (Ed.), *Oral Mucosa in Health and Disease* (1ª ed., pp. 92–99). Springer.
- Santo, S., Suárez, M. F., & Serra, H. M. (2011). Cavidad oral: importante sitio de vigilancia inmunológica. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*, 42(1), 24–33.
- Sattler, S. (2017). The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. Em S. Sattler & T. Kennedy-Lydon (Eds.), *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology* (1ª ed., pp. 3–14). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_1)
- Schafer, C. A., Schafer, J. J., Yakob, M., Lima, P., Camargo, P., & Wong, D. T. W. (2014). Saliva Diagnostics: Utilizing Oral Fluids to Determine Health Status. *Monographs in Oral Science*, 24, 88–98. <https://doi.org/10.1159/000358791>
- Scully, C., Georgakopoulou, E. A., & Hassona, Y. (2017). The Immune System: Basis of so much Health and Disease: 3. Adaptive Immunity. *Dental Update*, 44(4), 322–327. <https://doi.org/10.12968/denu.2017.44.4.322>
- Slowey, P. D. (2015). Saliva Collection Devices and Diagnostic Platforms. Em C. F. Streckfus (Ed.), *Advances in Salivary Diagnostics* (1ª ed., p. 40). Springer.
- Sousa, A. S., Silva, J. F., Pavesi, V. C. S., Carvalho, N. A., Ribeiro-Júnior, O., Varellis, M. L. Z., Prates, R. A., Bussadori, S. K., Gonçalves, M. L. L., Horliana, A. C. R. T., & Deana, A. M. (2019). Photobiomodulation and salivary glands: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 35(4), 777–788. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02914-1>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

- Sun, F., & Reichenberger, E. J. (2014). Saliva as a source of genomic DNA for genetic studies: review of current methods and applications. *Oral Health and Dental Management*, *13*(2), 217–222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984625>
- Taylor, J. J. (2018). Introduction to Immunology. Em S. A. Whawell & D. W. Lambert (Eds.), *Basic Sciences for Dental Students* (1<sup>a</sup> ed., pp. 91–105). Wiley Blackwell.
- Tomar, N., & De, R. K. (2014). A Brief Outline of the Immune System. Em N. Tomar & R. K. De (Eds.), *Immunoinformatics* (2<sup>a</sup> ed., pp. 3–12). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8_1)
- Triana, B. E. G., Soto, O. D., Espina, A. M. L., & Bernabeu, A. S. (2012). Principales proteínas salivales: estructura, función y mecanismos de acción. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, *11*(4), 450–456.
- VanPutte, C., Regan, J., Russo, A., Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2020). *Seeley's Anatomy & Physiology* (12<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education.
- Vila, T., Rizk, A. M., Sultan, A. S., & Jabra-Rizk, M. A. (2019). The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathogens*, *15*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>
- Wang, A., Wang, C. P., Tu, M., & Wong, D. T. W. (2016). Oral Biofluid Biomarker Research: Current Status and Emerging Frontiers. *Diagnostics*, *6*(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics6040045>
- Woźniak, M., Paluszkiewicz, C., & Kwiatek, W. M. (2019). Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. *Acta Biochimica Polonica*, *66*(4). [https://doi.org/10.18388/ABP.2019\\_2762](https://doi.org/10.18388/ABP.2019_2762)
- Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A Brief Journey through the Immune System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(7), 1274–1281. <https://doi.org/10.2215/CJN.10031014>
- Yoshizawa, J. M., Schafer, C. A., Schafer, J. J., Farrell, J. J., Paster, B. J., & Wong, D. T. W. (2013). Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. *Clinical Microbiology Reviews*, *26*(4), 781–791. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-13>

Yu, J. C., Khodadadi, H., & Baban, B. (2019). Innate immunity and oral microbiome: a personalized, predictive, and preventive approach to the management of oral diseases. *EPMA Journal*, 10(1), 43–50. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00163-4>

Zhang, C. Z., Cheng, X. Q., Li, J. Y., Zhang, P., Yi, P., Xu, X., & Zhou, X. D. (2016). Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*, 8(3), 133–137. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.38>

Zhang, X., Kulasinghe, A., Karim, R. S., & Punyadeera, C. (2015). Saliva Diagnostics for Oral Diseases. Em C. F. Streckfus (Ed.), *Advances in Salivary Diagnostics* (1<sup>a</sup> ed., p. 143). Springer.



## ANEXOS

Anexo 1 – Autorização de utilização da figura 3.

### OPEN ACCESS

**Citation:** Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA (2019) The power of saliva: Antimicrobial and beyond. PLoS Pathog 15(11): e1008058. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>

**Editor:** Deborah A. Hogan, Geisel School of Medicine at Dartmouth, UNITED STATES

**Published:** November 14, 2019

**Copyright:** © 2019 Vila et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### You are free to:

**Share** — copy and redistribute the material in any medium or format

**Adapt** — remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.



