

Gonçalo Casanova Faria Torres

Imunopatologia da Cárie Dentária: Revisão Narrativa



Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2021

Gonçalo Casanova Faria Torres

Imunopatologia da Cárie Dentária: Revisão Narrativa



Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2021

Gonçalo Casanova Faria Torres

Imunopatologia da Cárie Dentária: Revisão Narrativa

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestrado Integrado em Medicina Dentária “

Atestado a originalidade do trabalho

Gonçalo Casanova Faria Torres

RESUMO

A cárie dentária apresenta-se, atualmente, como uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo. É uma doença infecciosa, dependendo da ação de certos agentes bacterianos, levando à destruição parcial ou total do dente. Esta patologia pode ser associada a maus hábitos alimentares e à ineficácia ou ausência de uma higiene oral adequada. Na presente revisão bibliográfica, será abordada a relação entre a cárie dentária e a imunologia e patologia, assim como a importância do desenvolvimento de uma vacina como medida preventiva desta mesma patologia.

Palavras-chave: Cárie dentária; Imunologia; Imunoglobulina; Inflamação; Placa bacteriana.

ABSTRACT

Dental caries is currently one of the most prevalent diseases worldwide. It is an infectious disease, resulting from colonization by certain bacterial agents that trigger partial or complete destruction of the tooth. This pathology can be associated with poor dietary habits and the lack of adequate oral hygiene. In this literature review, immunology and pathology of dental caries will be addressed, as well as the importance of developing an effective caries vaccine, as a preventive measure.

Keywords: Dental carie; Immunology; Immunoglobulin; Inflammation; Dental plaque

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos a toda a instituição Universidade Fernando Pessoa, nomeadamente os meus colegas, professores e funcionários.

Especial agradecimento a toda a minha família e à minha namorada por me terem acompanhado e ajudado em todo este percurso académico.

Obrigado à Professora Amélia Assunção pela disponibilidade e orientação prestada.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ABREVIATURAS	ix
I. INTRODUÇÃO	1
1. METODOLOGIA	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. DEFINIÇÃO DA CÁRIE DENTÁRIA	2
2. ETIOLOGIA	3
2.1 Microorganismos (biofilme)	5
2.2 Hospedeiro (Saliva e Dentes).....	5
2.3 Substrato (Dieta)	6
2.4 Tempo	7
2.5 Fatores modificadores.....	7
3. EPIDEMIOLOGIA DA CÁRIE DENTÁRIA EM PORTUGAL	8
4. RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO	8
4.1 Imunidade Inata	9
4.2 Imunidade Adaptativa.....	9
4.2.1 Imunoglobulinas	10
4.3 Ontogenia da resposta imunitária do hospedeiro	11
5. VACINA PREVENTIVA DA CÁRIE DENTÁRIA	12
III. DISCUSSÃO	13
IV. CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA	16

ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
APC	Célula apresentadora de antigénio
CPOD	Índice de dentes permanentes cariados, perdidos e obturados
Cpod	Índice de dentes decíduos cariados, perdidos e obturados
DGS	Direção-Geral da Saúde
EPS	Exopolissacarídeos
GALT	Tecido linfóide associado ao intestino
Gbp	Proteínas de ligação ao glucano
GTF	Glicosiltransferases
ICDAS II	<i>Internacional Caries Detection and Assessment System</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgC	Imunoglobulina C
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MALT	Tecido linfóide associado às mucosas
NALT	Tecido linfóide associado à mucosa nasal
NK	Célula <i>natural killer</i>
OMD	Ordem dos Médicos Dentistas
sIgA	Imunoglobulina secretora salivar
SM	<i>Streptococcus</i> do grupo <i>mutans</i>

I. INTRODUÇÃO

A cavidade oral apresenta uma grande complexidade de microrganismos, uma vez que a superfície dentária e o tecido gengival são locais onde ocorre com facilidade a adesão, crescimento e a maturação do biofilme. Neste sistema existem numerosos nutrientes como proteínas e glicoproteínas da saliva, hidratos de carbono, proteínas e lípidos dos alimentos ingeridos, que promovem o crescimento microbiano. Um grupo importante da comunidade microbiana são as bactérias, que incluem algumas cariogénicas (capazes de colonizar, produzir ácidos e induzir cáries). Destas, os *Streptococcus* do grupo *mutans*, (SM) apresentam-se como importantes agentes responsáveis pela indução da cárie dentária (Cawson and Odell, 2002).

A cárie é considerada uma patologia multifatorial, pois apresenta diversos fatores etiológicos, nomeadamente microbianos (através do biofilme), do hospedeiro (saliva e dentes), do substrato (dieta), tempo (período de retenção do alimento na boca, idade, tempo de permanência da cárie, tempo dos processos de desmineralização e remineralização do esmalte dentário) existindo ainda fatores modificadores (sociais, económicos e comportamentais) (Cerqueira, 2015; Rodrigues, 2017; Cabral *et al.*, 2017). O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que levam à cárie dentária permite uma melhor prevenção e uma intervenção mais eficiente. Assim, ao longo do presente documento serão abordados mecanismos importantes no desenvolvimento da cárie dentária, tais como mecanismos microbianos (formação do biofilme), mecanismos imunológicos e possível intervenção a este nível, bem como outros fatores associados a esta patologia. Serão também abordados aspetos da epidemiologia da cárie dentária, uma vez que estes são determinantes para definir o programa de prevenção e tratamento da doença, assim como para planear e organizar os serviços odontológicos públicos e privados (Cerqueira, 2015).

1. METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas na base de dados *Pubmed*, *Elsevier*, *B-On*, Ordem dos Médicos Dentistas e DGS, localizando o tema com as seguintes palavras-chave: “Cárie dentária”, “Imunologia”, “Imunoglobulina”, “Inflamação” e “Placa bacteriana”, em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Definiram-se como critérios de inclusão artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2002 e 2021. Por outro lado, foram excluídos artigos, publicações ou livros que não estão relacionados com o tema a ser abordado. A pesquisada foi realizada entre janeiro e outubro de 2021.

II. DESENVOLVIMENTO

1. DEFINIÇÃO DA CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é uma lesão localizada de tecidos duros dos dentes, nomeadamente, a destruição do esmalte, dentina e cimento em meio ácido, ocorrendo desmineralização do esmalte dentário num pH inferior a 5.52 (Pereira, Neves e Trindade, 2010). Entende-se por desmineralização o processo de desorganização dos tecidos da dentina por meio da ação das bactérias e dos produtos resultantes do metabolismo das mesmas. Neste processo, ocorre a decomposição molecular nos tecidos duros dos dentes, que resulta na descalcificação e dissolução progressiva de materiais inorgânicos e na desintegração da sua matriz orgânica (Miguel *et al.*, 2013).

É considerada uma doença progressiva, surgindo, inicialmente, a partir de uma mancha branca na face mais externa do esmalte, que pode agravar com a formação de uma pequena cavidade. Com o orifício já presente, as bactérias conseguem proliferar rapidamente, atingindo assim a dentina (tecido menos duro que o esmalte), sendo, conseqüentemente, dissolvida pelos ácidos produzidos pelas mesmas bactérias (OMD, 2021).

A lesão da cárie é caracterizada por diversos estágios conforme a sua evolução, podendo ser reversível e interrompida em qualquer dos diversos estágios, independentemente da lesão se desenvolver na dentina ou no esmalte, desde que seja permitida a remoção suficiente do biofilme. Conforme a progressão da doença há aumento da gravidade da lesão, sendo esta diretamente proporcional à extensão da destruição dentária, que pode variar entre alterações superficiais subclínicas a lesões com envolvimento dentinário (Robert H Selwitz, Amid I Ismail, 2007). A partir do *Internacional Caries Detection and Assessment System* (ICDAS II) (tabela 1) é possível identificar e avaliar a atividade de cárie em diversos níveis distintos, iniciando pelo código 0 até ao 9 no primeiro dígito que

corresponde ao parâmetro das restaurações/selantes, e pelo código 0 ao 6 no segundo dígito que se relaciona com o parâmetro da cárie (Dikmen, 2015).

Tabela 1- Critérios definidos segundo ICDAS II

Código	Critério 1º dígito	Critério 2º dígito
0	Superfície não restaurada ou não selada	Superfície saudável
1	Selante parcial	Primeira mudança visual no esmalte
2	Selante total	Alteração visual distinta no esmalte
3	Restauração em resina	Fratura localizada no esmalte (sem sinais evidentes de dentina envolvida)
4	Restauração em amálgama	Alteração/sombra escura da dentina
5	Coroa aço inoxidável	Cavidade com dentina visível
6	Coroa em cerâmica, ouro ou metalocerâmica ou faceta	Cavidade distinta extensa com dentina visível
7	Perda ou fratura da restauração	
8	Restauração provisória	
96	Superfície que não pode ser examinada	
97	Dente perdido à cárie	
98	Dente perdido por outras razões	
99	Dente não erupcionado	

Segundo o sistema de Classificação de Cárie da *American Dental Association*, existem quatro estágios de evolução de cárie dentária. No estágio inicial (equivalente ao código 0 do 2º dígito no ICDAS II), denominado saudável, não se verifica aparente lesão cariosa e os tecidos duros têm apresentação normal. No segundo estágio (equivalente ao código 1 e 2 do 2º dígito no ICDAS II), designado inicial, lesão clinicamente detetável no esmalte com ligeira desmineralização do cimento/dentina. Observam-se lesões brancas ou castanhas e o esmalte apresenta-se com perda de brilho natural. De seguida, progride para um estágio moderado (equivalente ao código 3 e 4 do 2º dígito do ICDAS II), onde ocorrem sinais visíveis de fratura localizada no esmalte e a dentina apresenta-se moderadamente desmineralizada. Por fim, no quarto e último estágio (avançado) (equivalente ao código 5 e 6 do 2º dígito no ICDAS II), o esmalte evidencia cavidade extensa e a dentina exposta demonstra-se severamente desmineralizada e com lesão profunda (Young *et al.*, 2015).

2. ETIOLOGIA

O primeiro modelo proposto por Keys (1960), defendia que a cárie provinha da interação de três fatores determinantes, nomeadamente, hospedeiro, substrato (dieta) e microrganismos. Posteriormente, no ano de 1978, o modelo foi modificado por Newbrun (figura 1), o qual acrescentou o fator tempo como potenciador da doença. No que se refere aos fatores intrínsecos ao hospedeiro, podemos considerar os dentes e a saliva. O dente,

é o local onde a doença se manifesta, devido à sua morfologia (possíveis anomalias na forma, dentes posteriores que possuem saliências e reentrâncias). De facto, há dentes mais suscetíveis para a evolução desta patologia, pois as suas características dificultam o controlo do biofilme. A saliva apresenta uma capacidade tampão através da presença de iões de bicarbonato e fosfato, cuja função é neutralizar os ácidos produzidos pelos microrganismos. Para além do referido anteriormente, a saliva apresenta ainda ação antibacteriana (através das proteínas e imunoglobulinas (Ig) que atuam contra os microrganismos), e de limpeza das superfícies dentárias, sendo que a alteração na concentração destes fatores da saliva, pode resultar numa maior suscetibilidade à cárie. No que concerne aos microrganismos, estão normalmente presentes na cavidade oral, podendo produzir ácidos a partir da fermentação dos hidratos de carbono ingeridos, aderindo às estruturas dentárias mesmo em meio ácido. Outro fator determinante é a dieta: a frequência de ingestão de alimentos e o consumo elevado de hidratos de carbono interferem no desenvolvimento da doença. O açúcar consumido e a sua textura favorecem a retenção na cavidade oral, tornando-se esta mais cariogénica. Por último, o tempo que decorre entre intervenções dentárias é um fator que interfere nos mencionados anteriormente, pois a desmineralização dos dentes provocada pelo biofilme microbiano necessita de um período de tempo para ocorrer (Teixeira, Bueno and Cortés, 2010; Cerqueira, 2015).

Para além dos fatores referidos, a cárie dentária depende do carácter comportamental, não sendo possível explicar a ocorrência da doença na população humana apenas pelos fatores mencionados anteriormente. Posto isto, para além desses fatores determinantes são conhecidos fatores modificadores, sendo estes, os fatores sociais, económicos e comportamentais que influenciam a evolução da cárie (Cerqueira, 2015).

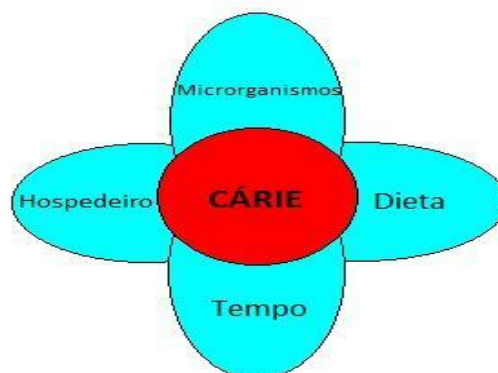


FIGURA 1. Fatores determinantes da cárie dentária

2.1 Microrganismos (biofilme)

Entende-se por biofilme dentário, uma estrutura complexa constituída por bactérias aderidas aos tecidos duros e moles da cavidade oral. Estas apresentam-se embebidas numa matriz de exopolissacarídeos (EPS), sendo esta uma estrutura altamente hidratada que inclui para além dos EPS, proteínas (inclusive enzimas), glicoproteínas, glicolipídeos, lípidos, DNA extracelular e saliva. O biofilme é desenvolvido em diversos estágios, iniciando-se pela formação de película e terminando com a conceção do biofilme dentário maduro. Na primeira etapa, as bactérias presentes na cavidade oral estabelecem contacto, aleatoriamente ou por atração química, sendo ainda esta uma fase reversível. Na etapa seguinte, dá-se a ligação, irreversível e específica, das adesinas à superfície onde ocorre a proliferação de microcolónias e, conseqüentemente, a maturação do biofilme. Por fim, na terceira etapa, ocorre a dispersão do biofilme e colonização noutros locais na cavidade oral (Oliveira *et al.*, 2017; Lin, 2017; Berger *et al.*, 2018).

2.2 Hospedeiro (Saliva e Dentes)

Entende-se a saliva como um fluido viscoso com pH neutro, que varia entre o 6.9 e 7.0, secretado pelas glândulas salivares (em média um litro por dia) localizadas na cavidade bucal (Alves e Severi, 2016). A saliva apresenta um leque de proteínas, sendo as mais prevalentes os peptídeos ricos em prolina, a amilase, peptídeos antimicrobianos, mucinas, IgA secretora e anidrase carbónica. Para além do referido, contém também iões inorgânicos, como bicarbonato e fosfato (que atuam como importantes agentes tamponantes), bem como aminoácidos e uréia. As mucinas representam 15% do conteúdo proteico da saliva, sendo que os principais açúcares dessas mucinas são ácido siálico, N-acetilglicosamina, N-acetilgalactosamina, galactose, manose e fucose, contribuindo para o crescimento bacteriano, sendo as mucinas a maior fonte de açúcares na saliva (Marsh *et al.*, 2016).

A saliva tem a capacidade de lubrificar a mucosa oral, sendo fundamental para preservar a estrutura dos dentes, reduzindo a desmineralização (a partir do tamponamento dos ácidos potencialmente prejudiciais produzidos pelos biofilmes da placa dentária conseqüentes do metabolismo dos hidratos de carbono dietéticos pelas bactérias), retirando os alimentos e fornecendo mecanismos de defesa adaptativas e inatas ao hospedeiro (Marsh *et al.*, 2016).

A probabilidade de ocorrência de cárie é aumentada pela ausência ou diminuição da produção de saliva, podendo derivar de efeitos colaterais da administração de fármacos, desnutrição, diabetes, ou existência de cálculos salivares (Alves e Severi, 2016). O fluxo salivar é um fator importante, na medida em que possibilita o equilíbrio da microbiota oral, protege as superfícies bucais e auxilia no controlo do desenvolvimento de cáries. Portanto, um fluxo salivar reduzido pode levar à acumulação e amadurecimento do biofilme, à acidificação do ambiente oral e à seleção de bactérias acidogénicas (Gao *et al.*, 2016).

Para além da saliva, e como a cárie se manifesta nos dentes, as condições anatómicas das peças dentárias podem contribuir para uma maior suscetibilidade à doença. Assim, anomalias na forma dentária e macromorfologia são fatores predisponentes importantes, pois os dentes posteriores que possuem saliências e reentrâncias podem dificultar o controlo do biofilme (Cerqueira, 2015).

2.3 Substrato (Dieta)

Atualmente, a dieta é considerada como a causa mais evidente no desenvolvimento da cárie dentária, devido ao elevado consumo de hidratos de carbono e outros alimentos processados nos países desenvolvidos, com impacto na microflora oral (Delgado, 2014). Este tipo de dieta pode promover a produção de EPS e metabolitos ácidos, além de causar a acumulação de microrganismos acidogénicos e acidúricos (Lamont, Koo and Hajishengallis, 2018).

Em relação à dieta, deve-se ter em consideração algumas condições que podem influenciar a capacidade cariogénica, tais como: (i) o padrão de consumo, incluindo a periodicidade das refeições; (ii) o horário das refeições, tendo mais potencial cariogénico quando há consumo alimentar entre as refeições ou antes de deitar; (iii) a consistência e capacidade de retenção; (iv) existência de elementos com capacidade protetora, como cálcio, fosfatos e fluoretos; (v) a porção e tipo de glícidos ingeridos (Delgado, 2014).

Para além do referido anteriormente, é necessário considerar os medicamentos infantis como um veículo significativo no fornecimento de sacarose para a cavidade oral, que contribui, por conseguinte, para o aumento da prevalência da cárie dentária. A maioria dos fármacos pediátricos são desenvolvidos de modo a que a criança considere tolerável

o seu consumo, sendo necessário possuir açúcar na sua composição, conferindo, conseqüentemente, um potencial cariogénico nesta faixa etária (Leite *et al.*, 2011). Para além dos fármacos infantis, os anticolinérgicos, anti-histamínicos, anti-hipertensoes, anti-parkinsonícos, betabloqueadores, diuréticos e os AINES's podem também reduzir o fluxo salivar aumentando, conseqüentemente, o risco de desenvolver cárie dentária (Braga, 2015).

2.4 Tempo

O tempo é um aspeto que potencia a predisposição à cárie dentária, como por exemplo o tempo de retenção dos hidratos de carbono fermentáveis na cavidade oral. Este período de retenção mais prolongado permite que haja tempo suficiente para que a bactéria oral converta hidratos de carbono complexos em hidratos de carbono simples (sacarose) o que predispõe para cárie dentária, deteriorando o esmalte. Sendo necessário tempo para ocorrer remineralização do esmalte após um ataque cariogénico, se estes ocorrerem muito próximos o processo de remineralização ficará comprometido, podendo resultar em lesão mais acentuada (Braga, 2015); Mathur and Dhillon, 2018). A idade é também um fator predisponente à cárie dentária visto que, nas crianças, o processo de desenvolvimento da cárie é mais rápido, comparativamente com os adultos, devido à sua dentição decídua que possuem. (Rodrigues, 2017; Cabral *et al.*, 2017).

2.5 Fatores modificadores

Para além dos fatores previamente mencionados, os fatores sociais, económicos e comportamentais (por exemplo, hábitos de higiene oral) podem interferir no desenvolvimento da cárie, tendo sido sugerido em diversos estudos que, efetivamente, as diferenças nos níveis de saúde podem ser explicadas através das diferenças socioeconómicas (Cerqueira, 2015).

A cárie dentária é entendida como um problema major na saúde oral, devido à elevada predominância a nível mundial, particularmente nas populações desprotegidas e socialmente marginalizadas, incluindo as de baixo nível sócio-económico, minorias, “sem-abrigos”, migrantes e crianças incapacitadas (Delgado, 2014). Em muitos países, o acesso a cuidados dentários não é equitativo, deixando crianças e famílias pobres com cuidados de saúde oral diminutos (World Health Organization, 2019).

3. EPIDEMIOLOGIA DA CÁRIE DENTÁRIA EM PORTUGAL

A cárie dentária, atualmente, ainda se apresenta como o maior problema de saúde oral, mesmo nos países desenvolvidos, afetando 69% a 90% das crianças e a grande maioria dos adultos. A doença periodontal, assim como a cárie, são as patologias orais mais predominantes (DGS, 2019a). Apesar da prevalência significativa da cárie dentária nos países desenvolvidos, em Portugal pode-se verificar, segundo os dados que constam na Tabela 1, uma prevalência das doenças orais com uma evolução positiva a partir do ano 2000: (DGS, 2019a)

Tabela 2. Índice cpod/CPOD e percentagem de pessoas livres de cárie e com gengivas saudáveis (comparação dos indicadores obtidos em 2000, 2006 e 2013/2014).

Grupo etário	Livres de cárie			Índice cpod / CPOD			Gengivas saudáveis	
	2000	2006	2013/14	2000	2006	2013/14	2006	2013/14
6 anos	33%	51%	54%	3,56	2,10	1,65	---	---
12 anos	27%	44%	53%	2,95	1,48	1,18	29%	52%
18 anos	19%*	28%*	32%	4,72*	3,04*	2,51	---	42%
35-44 anos	---	---	3%	---	---	10,30	---	37%
65-74 anos	---	---	2%	---	---	15,11	---	30%

*aos 15 anos

Fonte: Estudo Nacional de Prevalência da Cárie Dentária, Estudo Nacional da Prevalência das doenças orais e III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais/DGS.

4. RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO

O sistema imunitário (SI) é considerado como o grupo de órgãos, tecidos, células e proteínas que atuam contra agentes patogénicos, tais como: bactérias, vírus, fungos e parasitas, assegurando a proteção do hospedeiro, assim como a manutenção da homeostase. Pode ser subdividido em sistema imunitário inato (imunidade inata) e o sistema imunitário adaptativo (imunidade específica ou adquirida), que se distinguem pela rapidez e duração da resposta imunitária e pelas células envolvidas. (Figueiredo, 2021).

4.1 Imunidade Inata

O sistema imunológico inato é a primeira linha de defesa do corpo contra os microrganismos invasores, respondendo de forma menos variável a todos os microrganismos e substâncias estranhas, sendo por esta razão que é considerado não ou pouco específico. Caracteriza-se pela rapidez de detecção e resposta aos corpos estranhos, no entanto, apenas se limita a impedir a propagação microbiana (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2020).

A sua rapidez de atuação é considerável, visto que, o seu mecanismo de defesa já se encontra preparado, mesmo sem ter tido contacto com os agentes infecciosos. É formado por barreiras físicas (pele, mucosas associadas ao aparelho digestivo, respiratório e urinário), mediadores químicos de superfícies (enzimas da saliva e secreções corporais). Proteínas presentes nas salivas como as lisozima, lactoferrina, lactoperoxidases, defensinas, histaminas e lectinas, apresentam um papel pertinente na proteção da integridade dos tecidos orais e na detecção das doenças orais, como por exemplo o cancro oral (inflamação local) e doenças sistémicas como o cancro da mama (inflamação sistémica) (Sun *et al.*, 2016).

Porém, se os microrganismos conseguirem ultrapassar as barreiras e penetrar no hospedeiro, especificamente na circulação sanguínea ou nos tecidos, serão ativados macrófagos, células dendríticas e mastócitos que podem produzir citocinas envolvidas no recrutamento de outras células como neutrófilos, monócitos, basófilos, eosinófilos, e a células *natural killer* (NK) para o local da infeção, bem como ativar outros mediadores químicos, como o sistema do complemento (Barros, 2016; Figueiredo, 2021).

4.2 Imunidade Adaptativa

O sistema imunitário adaptativo é pertinente para a “proteção do hospedeiro quando os microrganismos conseguem ultrapassar as barreiras da imunidade inata e, assim resistir às células do sistema imunitário inato” (Figueiredo, 2021).

A imunidade adaptativa, ao contrário do que se verifica na imunidade inata, permite criar especificidade para antígenos distintos e possui capacidade de memorizar as exposições anteriores dos mesmos antígenos, induzindo uma resposta imunitária mais rápida e mais forte (memória imunológica). As células responsáveis pelo reconhecimento e memória

dos antigénios, são os linfócitos, que por sua vez, são diferenciados de acordo com a sua origem. Os linfócitos T são provenientes do timo, enquanto os linfócitos B são produzidos na medula óssea (Delgado, 2014; Martins, 2015).

4.2.1 Imunoglobulinas

Os anticorpos, também designados de imunoglobulinas, são proteínas solúveis (secretadas por células imunes especializadas - células plasmáticas) com capacidade de neutralizar bactérias e vírus, assim como potenciar e iniciar processos imunológicos para combater as infeções consequentes (Taylor *et al.*, 2015).

As imunoglobulinas são um importante grupo de proteínas antibacterianas e estão presentes na saliva, existindo diferentes classes na cavidade oral: imunoglobulina A secretora salivar (sIgA), que está presente, em grande quantidade, devido ao facto dos respetivos plasmócitos (linfócitos B ativados) se localizarem nos tecidos mucosos próximos às glândulas salivares; imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM), de origem sobretudo sistémica, via fluido crevicular (Taylor *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016). A sIgA é considerada a primeira linha de defesa no combate das infeções originadas nas mucosas, atuando na prevenção da colonização por microrganismos. Níveis reduzidos de sIgA demonstraram ser um marcador de risco para o desenvolvimento da cárie dentária. Por outro lado, a deteção de níveis elevados é considerado um indicador de uma infeção oral ativa (Phillips *et al.*, 2015).

Segundo estudos realizados, existem anticorpos séricos (especialmente IgG) que conseguem opsonizar SM, através do fragmento da IgG que reconhece o antigénio (Fab), ligando-se especificamente ao SM. Por sua vez, os leucócitos polimorfonucleares reconhecem o complexo antigénio-anticorpo através dos seus recetores específicos para o fragmento Fc da IgG. Após a adesão à membrana o complexo IgG- SM é fagocitado e, após maturação fagossomal, o fagossoma funde-se com lisossomas do leucócito formando o fagolisossoma resultando, assim, na destruição do microrganismo por ação das enzimas lisossomais (Chamorro-Jiménez *et al.*, 2013). Por outro lado, a IgM tem a capacidade de aglutinar a SM e ativar o sistema do complemento, sendo fundamental nos primeiros dias de resposta imunitária primária (Delgado, 2014).

4.3 Ontogenia da resposta imunitária do hospedeiro

A ontogenia da resposta imunitária oral, assim como acontece no intestino, desenvolve-se por volta das 11 semanas de gestação, aquando dos componentes celulares do sistema imunológico pré-natal se organizam nas placas de Peyer constituintes do GALT. A cavidade oral pré-natal é estéril, após o nascimento do recém-nascido dá-se a colonização da mucosa oral por microrganismos, devido à exposição ao ambiente externo (Sedghi *et al.*, 2021).

O grupo bacteriano *Streptococcus* está presente em grande maioria na microbiota do recém-nascido, mais especificamente a espécie *S. salivaris* diminuindo drasticamente ao fim de 3 meses após o nascimento. Os *Streptococcus* encontram-se em abundância no leite materno e têm a capacidade de aderir às células epiteliais iniciando assim a colonização oral. Estudos recentes afirmam que os hábitos alimentares e de saúde oral da progenitora estão intimamente relacionados com a composição microbiota do recém-nascido, sendo que possuem microbiotas semelhantes (Sedghi *et al.*, 2021).

O leite materno é um alimento que apresenta diversas vantagens para a maioria dos recém-nascidos, demonstra ser uma grande fonte de fatores de crescimento e de maturação fisiológica, transportando também proteínas com capacidades fisiológicas específicas, nomeadamente a defesa antimicrobiana (Pereira, Neves e Trindade, 2010). O leite materno fornece nutrientes essenciais (água, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, vitaminas e minerais), compostos bioativos (Igs, oligossacárideos do leite humano, leucócitos, peptídios antimicrobianos e pequenas porções de RNA não codificante) e bactérias comensais (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*) que auxiliam no crescimento e desenvolvimento do recém-nascido e do seu sistema imunológico. (Lyons *et al.*, 2020) Ainda há pouco consenso na comunidade científica, no entanto estudos recentes apontam que o aleitamento materno reduz o risco de ocorrência de cárie até ao primeiro ano de idade do bebé. Contudo, verificou-se que crianças com dois anos de idade que se alimentam por leite de fórmula verificou-se que apresentam menor risco de cárie. Assim, ainda não está esclarecido se se a partir do aparecimento do nascimento do primeiro dente do bebé, o leite materno é cariogénico ou se essa cariogenicidade provém de outros fatores externos (World Health Organization, 2019).

Ao longo do crescimento das crianças, os seus microbiotas orais tendem a estabilizar, dependendo da sua herança sua genética e de fatores ambientais, especificamente hábitos alimentares, práticas de higiene oral, terapêutica medicamentosa, stress, assim como fatores sistêmicos (patologias) (Sedghi *et al.*, 2021).

5. VACINA PREVENTIVA DA CÁRIE DENTÁRIA

Nos últimos anos, têm sido procuradas estratégias de imunização ativa e passiva para combater as infeções que levam à cárie dentária (Costalonga and Herzberg, 2014). A imunização passiva tem sido aplicada à cárie dentária em estudos recentes. Este tipo de imunização é uma abordagem onde são utilizados anticorpos exógenos, que são aplicados diretamente a um hospedeiro. Pela administração de vacinas através da administração sistémica ou local de IgG anti-*Streptococcus mutans*. (Pereira, Neves e Trindade, 2010; Delgado, 2014; Lyons *et al.*, 2020). A imunização ativa é um procedimento que leva o sistema imunitário a criar anticorpos específicos, por meio de vacinas (Delgado, 2014).

Existem três potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de uma vacina contra a cárie dentária, designadamente as adesinas, glicosiltransferases (GTF) e proteínas de ligação ao glucano (Gbp), existentes nos agentes cariogénicos. O primeiro alvo, as adesinas, são proteínas da superfície/ parede celular de SM responsáveis pela ligação de SM entre si e à superfície do esmalte. São conhecidas duas adesinas de SM, antigénio III e antigénio I/II, ao impedir a ativação dos genes que codificam estas proteínas ocorre uma diminuição de produção e expressão das mesmas e, conseqüentemente, diminuição de adesão de SM à placa bacteriana. O segundo alvo, GTF são enzimas extracelulares produzidas por SM e *Streptococcus sobrinus*. Estudos demonstram que a vacinação com GTF de SM ou *S.sobrinus* pode ser promissora, uma vez que foi possível induzir uma resposta imunitária protetora em modelo animal, após a infeção com diferentes espécies de SM. Finalmente o terceiro alvo, as Gbp, são proteínas associadas à parede celular de SM, que podem ser de 3 tipos diferentes: GbpA; GbpB e GbpC. O terminal amina da GbpB contém regiões imunogénicas, despoletando resposta imunitária protetora após injeção subcutânea na região da glândula salivar ou por aplicação na mucosa por via intranasal. A Gbp parece ser o alvo com maior potencial imunogénico em estudos efetuados (Santos, 2013; Sahu *et al.*, 2021).

Diferentes abordagens vacinais têm sido consideradas: i) Vacina de subunidade, que contém elementos estruturais de antígeno I/II, GTF ou Gbp, pelo que a mesma vacina pode ter como alvo diferentes funções de um mesmo componente; ii) Vacinas de peptídeos sintéticos, é possível provocar uma reação imunológica através da administração de uma região rica em alanina do antígeno I/II de SM, resultando numa indução, em larga escala, de níveis elevados de anticorpos IgG reativos contra antígeno I/II comparativamente à imunização com um péptido derivado da região rica em prolina. Estudos também sugerem que aplicação de peptídeos sintéticos com sequências imunodominantes de um antígeno específico (3,8 kDa) de SM na mucosa gengival leva à indução da reação de anticorpos sIgA e IgG gengival; iii) Vacinas recombinantes, onde há indução da sIgA na mucosa a partir da estimulação do tecido linfóide local (Santos, 2013; Sahu *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, tem-se presenciado a investigação de várias vacinas, a maioria delas ainda se encontram em fase de experimentação laboratorial ou de investigação clínica. A constante evolução da ciência ao nível da área da biologia e da genética molecular perspectivam avanços promissores no desenvolvimento de novas vacinas, que têm a possibilidade de serem instrumentos significativos na prevenção da cárie dentária (Pereira, Neves and Trindade, 2010).

III. DISCUSSÃO

A compreensão dos procedimentos fisiopatológicos que induzem o aparecimento da cárie dentária é pertinente para uma prevenção e intervenção melhorada, atempada e eficaz (Pereira, Neves and Trindade, 2010).

A relação do hospedeiro com as bactérias responsáveis pelo desenvolvimento da cárie dentária é dinâmica, dependendo de variados fatores nomeadamente, fatores de virulência e propriedades das bactérias, assim como fatores do hospedeiro, como a eficiência do seu sistema imunológico (Aravindha Babu *et al.*, 2016).

É possível constatar a permanência constante das bactérias na cavidade oral e como podem contribuir para a homeostase bucal. Um cenário possível de desequilíbrio pode ocorrer por alteração da composição do microbiota e também possivelmente quando as concentrações moleculares dos fatores salivares se apresentam alteradas ou o sistema

imunológico falha dando, por consequência, início ao desenvolvimento da cárie dentária. (Ślotwińska, 2012). Como exemplo de alteração imunológica, a deficiência da concentração de IgA é relativamente comum nos indivíduos afetados por cárie dentária (1.1000), sendo que alguns hospedeiros podem produzir IgM compensatórios ou não induzir nenhuma resposta face ao déficit de IgA (Aravindha Babu *et al.*, 2016).

Face aos dados epidemiológicos da prevalência da cárie dentária em Portugal, verifica-se uma evolução positiva no intervalo compreendido do ano 2000 a 2014, pelo que a DGS destaca a diminuição da incidência de cárie em todas as faixas etárias, exceto dos 35-44 anos e 65-74 anos por ausência de dados, e o índice cpod/CPOD nas mesmas faixas etárias (DGS, 2019b). Perante estes dados, destaca-se a influência dos programas de promoção de saúde oral (área prioritária de intervenção) desenvolvidos pelo Governo Português ao longo dos anos, e a sua missão em potenciar a literacia em saúde dos seus cidadãos. Esta última é importante na medida em que possibilita a obtenção de competências cognitivas e sociais, assim como a capacidade para aceder, compreender e utilizar informação de modo a promover e a manter uma boa saúde (DGS, 2019b) .

Com o intuito de diminuir a incidência ou até mesmo erradicar a cárie dentária futuramente, têm sido adotadas diversas abordagens no combate desta patologia, através da imunização passiva com o fornecimento de anticorpos e assim enriquecer o sistema imunológico do hospedeiro. Por outro lado, de modo a desenvolver, possivelmente, uma medida mais eficaz (através da imunização ativa), apresentam-se em processo de desenvolvimento diversas vacinas com mecanismos de ação diferentes (Pereira, Neves e Trindade, 2010; Santos, 2013; Delgado, 2014; Lyons *et al.*, 2020; Sahu *et al.*, 2021);. Diversos estudos demonstram resultados bastante positivos, no entanto é necessário haver mais investimentos nesta área, visto que, a maioria dos estudos realizados foram em animais. Espera-se que seja um percurso longo até ao desenvolvimento efetivo de uma vacina devido ao seu elevado custo, fator risco/benefício, aprovação por parte da comunidade científica e do público, assim como aspetos éticos e politico-económicos (Santos, 2013; Delgado, 2014; Sahu *et al.*, 2021).

IV. CONCLUSÃO

Após a revisão sistemática da literatura, pode-se concluir que a cárie dentária continua a ser um dos maiores problemas da saúde oral em Portugal, sendo influenciada por fatores etiológicos e modificadores. Apesar das inúmeras medidas preventivas existentes, continua a ser a infeção mais prevalente e é de extrema importância utilizar a promoção e educação para a saúde como principal meio preventivo, tendo em conta a situação económica e as prioridades atuais da sociedade. É muito importante incentivar a população a criar, melhorar e tornar recorrente técnicas de hábitos de higiene oral, apelar à melhoria dos hábitos de consumo alimentar (por exemplo, diminuir a ingestão de hidratos de carbono e álcool) e aconselhar a maior frequência das consultas dentária, com o objetivo de tratar da lesão atempadamente de modo a diminuir a probabilidade de ocorrência de cárie dentária de maior gravidade, para além de outras patologias da cavidade oral.

BIBLIOGRAFIA

Alves, K. T. and Severi, L. S. P. (2016). Componentes salivares associados à prevenção da cárie dental – revisão de literatura. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 28(1), pp. 37–42.

Aravindh Babu, N. *et al.* (2016). Immunology of dental caries. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 9(2), pp. 823–826.

Barros, M. F. R. de. (2016). *Parasitas e resposta imunitária : A ação da resposta inata*. Centro Universitário de Brasília – UniCEUB Faculdade de Ciências da Educação e Saúde.

Berger, D. *et al.* (2018). Oral biofilms: development, control, and analysis. *High-throughput*, 7(3), pp. 1–8.

Braga, J. M. C. de O. (2015). *Avaliação do risco de cárie dentária na população pediátrica da clínica pedagógica da faculdade de ciências de saúde da UFP*. Universidade Fernando Pessoa.

Cabral, M. B. B. de S. *et al.* (2017). Risk factors for caries-free time: longitudinal study in early childhood. *Revista de saude publica*, 51, p. 118.

Cawson, R. A. and Odell, E. W. (2002). *Cawson's essencial of oral pathology and oral medicine*. Churchill Livingstone.

Cerqueira, D. F. (2015). Etiologia e epidemiologia da cárie dentária. *Una-Sus Unifesp*, pp. 2–8.

Chamorro-Jiménez, A. L. *et al.* (2013). Acción de la inmunoglobulina A secretora en el proceso de adherencia del *Streptococcus mutans* al diente humano. *CES Odontología*, 26(2), pp. 76-106–106.

- Costalonga, M. and Herzberg, M. C. (2014). The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*. Elsevier, 162(2), pp. 22–38.
- Delgado, J. C. R. (2014). *Vacina contra a cárie dentária: perspectivas e preocupações. Uma opção possível?* Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- DGS. (2019a). *Plano de ação para a literacia em saúde*. Portugal.
- DGS. (2019b). *Programa nacional promoção da saúde oral*. Portugal.
- Dikmen, B. (2015). ICDAS II criteria (International Caries Detection and Assessment System). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 49(3), pp. 63–72.
- Figueiredo, S. R. C. L. de. (2021). *A alimentação e o sistema imunitário*. Instituto Universtário Egas Moniz.
- Gao, X. *et al.* (2016). Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontology 2000*, 70(1), pp. 128–141.
- Lamont, R. J., Koo, H. and Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), pp. 745–759.
- Leite, F. *et al.* (2011). Medicamentos pediátricos e cáries dentárias - Perceções e atitudes de um grupo de tutores pediátricos em Vila Nova de Gaia. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*. Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária, 52(4), pp. 193–199.
- Lin, N. J. (2017). Biofilm over teeth and restorations: What do we need to know? *Dental Materials*. The Academy of Dental Materials, 33(6), pp. 667–680.
- Lyons, K. E. *et al.* (2020). Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*, 12(4), pp. 1–30.

- Marsh, P. D. *et al.* (2016). Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontology* 2000, 70(1), pp. 80–92.
- Martins, F. rodrigues. (2015). *Simulação do sistema imunológico humano por meio de modelagem multiagente paralela*. Universidade Federal de Viçosa.
- Mathur, V. P. and Dhillon, J. K. (2018). Dental caries: a disease which needs attention. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(3), pp. 202–206.
- Miguel, Á. *et al.* (2013). Dental health ; the relationship between tooth decay and food consumption. *Nutrición Hospitalaria*, 28, pp. 64–71.
- Oliveira, E. L. de *et al.* (2017). Avaliação microbiológica da saliva de crianças após adequação do meio bucal com cimento ionômero de vidro. *Revista Campo do Saber*, 3, pp. 47–66.
- Pereira, A. G., Neves, A. M. and Trindade, A. C. (2010). Imunologia da cárie dentária. *Acta Medica Portuguesa*, 23(4), pp. 663–668.
- Phillips, A. C. *et al.* (2015). Salivary immunoglobulin A secretion rate is negatively associated with cancer mortality: The West of Scotland twenty-07 study. *PLoS ONE*, 10(12), pp. 1–12.
- Robert H Selwitz, Amid I Ismail, N. B. P. (2007). Dental caries. *Lancet* 2007. Elsevier Ltd, 369, pp. 51–59.
- Rodrigues, E. J. M. (2017). *Caracterização da cárie dentária em doentes com colite ulcerosa – um estudo descritivo*. Instituto Superior de ciências da Saúde Egas Moniz.
- Sahu, S. *et al.* (2021). Dental caries vaccines –an emerging viable treatment for modern dentists. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), pp. 3934–3937.
- Santos, J. G. dos. (2013). *Vacinas anticárie*. Universidade Fernando Pessoa.

Sedghi, L. *et al.* (2021). The oral microbiome : Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000*, 87, pp. 107–131.

Słotwińska, S. M. (2012). Immunological aspects of dental caries. *Central-European Journal of Immunology*, 37(2), pp. 182–185.

Sun, H. *et al.* (2016). Salivary secretory immunoglobulin (SIgA) and lysozyme in malignant tumor patients. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, p. 6.

Taylor, I. M. *et al.* (2015). Negative psychological experiences and saliva secretory immunoglobulin A in field hockey players. *Journal of Applied Sport Psychology*, 27(1), pp. 67–78.

Teixeira, K. I. R., Bueno, A. C. and Cortés, M. E. (2010). Processos Físico-Químicos no Biofilme Dentário Relacionados à Produção da Cárie. *Química Nova na Escola*, 32(3), pp. 1–6.

The innate and adaptive immune systems. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>. Acedido em: 25 agosto 2021.

World Health Organization, W. (2019). *Ending childhood dental caries. WHO Implementation manual Oral Health Programme, Prevention of Noncommunicable Diseases WHO Headquarters.*

Young, D. A. *et al.* (2015). The american dental association caries classification system for clinical practice: A report of the american dental association council on scientific affairs. *Journal of the American Dental Association*, 146(2), pp. 79–86.