

GLEICY FÁTIMA MEDEIROS DE SOUZA*; EMANUEL SÁVIO DE SOUZA ANDRADE*; JOÃO LUIZ DE MIRANDA*; RUTHINÉIA DIÓGENES ALVES **; LEÃO PEREIRA PINTO**; DULCE ALMEIDA**

RESUMO

A descoberta de um sistema de defesa mucoso imunoenzimático, aliado aos avanços da imunologia demonstram a necessidade do conhecimento dos seus conceitos e suas possíveis interrelações frente à instalação e progressão do processo cariogênico. Diante deste fato, o presente trabalho se propõe realizar uma revisão de literatura, a cerca destes conhecimentos, buscando verificar a sua relação com os microorganismos e o desenvolvimento da doença cárie.

UNITERMOS

Cárie; enzimas salivares; imunoglobulinas salivares; imunologia

SOUZA, G. F. M. et al. Immunological approach of dental carie. *Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos*, v.4, n.2, maio/ago. 2001.

ABSTRACT

The discovery of a immunoenzimatic mucous defense system, allied to the immunology's advances shows the necessity of acknowledgement of its concepts and possible relationship with the installation and progression of cariogenic process. This paper review discuss these acknowledgement and do in-

tend to verify the relationship with the cariogenic microorganisms and carie development.

UNITERMS

Carie; salivary enzymes; salivary immunoglobulins; immunology.

INTRODUÇÃO

A cárie dental tem sido uma das doenças mais prevalentes do ser humano. Através dos tempos, muitas teorias sobre a sua etiologia foram levantadas, porém só em 1890 com os estudos de W. D. Miller é que se formou a base para a teoria acidogênica de desenvolvimento da cárie. Verifica-se, portanto, uma destruição progressiva dos cristais de hidroxiapatita pelos ácidos bacterianos, levado a uma descalcificação e posterior perda da estrutura do dente. Este processo tem como etiologia fundamental a interrelação entre a microbiota oral cariogênica e fatores (Figura 1) como: a) padrão de ingestão de carboidratos; b) hospedeiro e seus sistemas de defesa; c) tempo de exposição (Figueiredo & Falster¹³, 1997; Seow²², 1998; Fadel & Kozlowski¹⁰, 1999).

* Alunos do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Nível Doutorado) Faculdade de Odontologia – Universidade Federal do Rio Grande do Norte/UFRN – Caixa Postal: 1524 - Cep.59072-970.

** Programa de Pós-graduação em Patologia Oral - Universidade Federal do Rio Grande do Norte /UFRN - Caixa Postal: 1524 - Cep.59072-970.

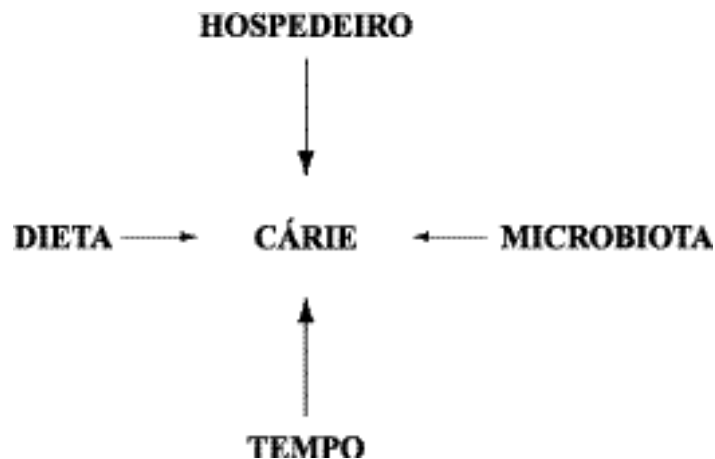


FIGURA 1- Fatores etiológicos da cárie dental.

A progressão da cárie, geralmente, ocorre de forma lenta, cerca de um a dois anos, existindo fatores do hospedeiro, que auxiliam na sua formação ou controlam o seu crescimento. Dentre estes, temos a anatomia dental e da arcada dentária, onde sulcos e fissuras profundos e o apinhamento dentário favorecem a colonização bacteriana, devido a dificuldade de sua remoção durante a higienização oral (Tappuni & Challacombe²⁸, 1993).

Por outro lado, fatores como a composição e o fluxo da saliva, higiene bucal e exposição ao flúor participam da regulação da progressão da doença, tanto diminuindo, como aumentando a resistência dos dentes à cárie, controlando não só a quantidade como o tipo de microbiota relacionados com a instalação da cárie e com a cariogenicidade do substrato (Araújo², 1994).

Outro fator importante é o sistema de defesa da mucosa, o qual desenvolve-se para promover o equilíbrio da microbiota oral, limitando a colonização bacteriana e prevenindo a sua ação destrutiva, prevenindo assim, a ação de suas substâncias nocivas (ácidos) sobre as estruturas bucais, principalmente os dentes. Os estudos na área da imunologia progrediram nas últimas décadas, desenvolvendo-se importantes conceitos, principalmente no que diz respeito a ação dos sistemas de defesa orais. O aumento do potencial cariogênico da dieta da população moderna associado à vigilância que o sistema imune desenvolve, sob condições naturais, não é suficiente para nos proteger da doença cárie (Fernandes et al.¹², 1995; Akiyoshi, et al.⁴1998).

Portanto, este trabalho tem como objetivo promover uma atualização dos conhecimentos a cerca da imunologia da mucosa oral, sua relação com a cárie dental e seu potencial de proteção antibacteriano, bem como do papel da imunidade natural apresentado pelo recém-nascido.

MECANISMOS DE DEFESA

I - INESPECÍFICOS

O sistema inespecífico de defesa depende da ação de proteínas (enzimas) presentes na saliva, conhecidas como componentes salivares ativos (Quadro 1). A sua ação afeta um número variado de tipos bacterianos, em decorrência de seus diversos mecanismos de atuação, não possuindo capacidade de memória imunológica. Podemos citar ainda como meios de defesa não enzimático contra a colonização bacteriana, as propriedades salivares de capacidade tampão das concentrações de cálcio e fosfato e de limpeza, que atuam auxiliando na remoção dos microorganismos da cavidade oral (Loesche¹⁷, 1993).

Dentre as enzimas salivares que possuem ação antimicrobiana, a lisozima está presente em altas concentrações na saliva. Constitui-se como uma enzima catiônica com atividade muramidase, que consiste na clivagem da ligação muramil glicosamina (alfa-1,4 glicosídica) existente entre o ácido N-acetil murâmico e a N-acetilglicosamina (unidades repetidoras do peptídioglicano da parede celular bacteriana), resultando em degradação desta e subsequente bacteriólise (Schenkels et al.²³ 1995).

Quadro 1- Proteínas salivares e suas principais características*.

ENZIMA	PROPRIEDADE	MECANISMO ANTIBACTERIANO
Lisozima (enzima salivar)	Bactericida	• Lise da parede celular • Impede a agregação bacteriana • Ativa autolisinas bacterianas
Lactoperoxidase (enzima salivar)	Bactericida	• Inibição das funções enzimáticas • Diminuição do crescimento bacteriano
Lactoferrina (glicoproteína salivar)	Bacteriostática	• Inibição do crescimento bacteriano

*Adaptado de Loesche (1993).

Entretanto, muitos microrganismos presentes na cavidade oral, inclusive os cariogênicos, são resistentes a essa atividade. Somente na presença do laurilsulfato de sódio (detergente) é que a lisozima consegue promover a lise dos estreptococos cariogênicos. Esta enzima é, na maioria das vezes, ativa em combinação com glicosidases e anticorpos, promovendo ainda agregação ou aderência bacteriana, além da ativação das autolisinas (Tellefson & Germaine³⁰, 1986).

Uma outra enzima salivar de ação bactericida identificada é a lactoperoxidase (LPO). A peroxidase salivar recebeu inicialmente a denominação de lactoperoxidase porque foi primeiramente descrita no leite. Entretanto, posteriormente, observou-se que havia diferenças estruturais entre a do leite

e a salivar. A primeira contém maior quantidade de prolina e carboidratos e menor quantidade de componentes aromáticos do que a segunda, além de apresentar uma atividade cinco vezes mais potente que esta última (Pruitt²¹, 1987).

A LPO salivar na presença do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) da placa dental, cataliza a oxidação do íon tiocianato (SCN^-) a hipotiocianato ($OSCN^-$), o qual é bastante tóxico à célula bacteriana (Figura 2), uma vez que atua na via glicolítica, principalmente das espécies *Streptococcus*, inibindo a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, levando a um bloqueio na glicólise bacteriana e prevenindo o acúmulo de lisina e ácido glutâmico essenciais ao seu crescimento (Tenovuo, et al.³², 1977; Thomas et al.³³, 1994; Kou & Takahama¹⁵, 1995).

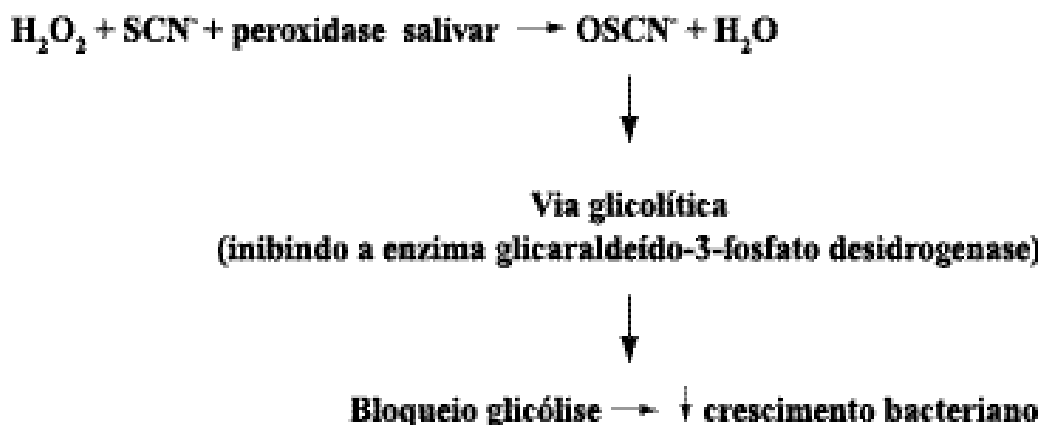


FIGURA 2- Mecanismo de ação da peroxidase.

A ação do OSCN^- na inibição do metabolismo da glicose do *Streptococcus mutans* torna-se ainda mais eficaz a medida que o pH do meio é reduzido, ou seja, quanto mais baixo o pH local, maior a atividade desse íon na inibição da glicólise do *S. mutans* (Abbeele et al., 1995; Nishioka, et al.²⁰ 1996). De acordo com Carlsson⁷ (1987), os *S. mutans* são mais sensíveis ao OSCN^- , que o *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mitis*, uma vez que esses últimos possuem uma enzima óxido redutase capaz de reduzir novamente o OSCN^- a SCN^- .

A enzima peroxidase salivar pode ser inibida por cianeto e azida, e assim como a lisozima, é capaz de se ligar a hidroxiapatita do esmalte e manter a sua função mesmo após ligada, constituindo-se assim um importante mecanismo de defesa, limitando a colonização bacteriana precoce (Tenovuo et al.³² 1977).

A lactoferrina é uma glicoproteína salivar com ação bacteriostática, capaz de inibir a proliferação bacteriana pela sua afinidade com o ferro, ligando-se a ele e retirando-o do meio. Esse íon é fundamental para o crescimento da maioria das espécies bacterianas e a sua ausência, permite que estas não se multipliquem e assim sejam removidas por meio da deglutição ou outros mecanismos de defesa. Cada molécula da lactoferrina é capaz de se ligar a duas moléculas de ferro, privando assim a bactéria desse importante nutriente para o seu metabolismo e crescimento. Logo, a ação antibacteriana (bacteriostática) da lactoferrina é atribuída a sua capacidade de privar a bactéria do ferro, que representa um importante fator de bloqueio do crescimento bacteriano (Jalil et al.¹⁴ 1992).

Segundo Arnold et al.³ (1980), a lactoferrina além de desempenhar uma atividade bacteriostática (quando ligada ao ferro), desenvolve também uma ação bactericida (em sua forma livre), atividade esta que parece estar relacionada à formação de radicais, visto que a mesma é inibida na presença de enzimas receptoras de oxigênio, bem como sob condições estritamente anaeróbicas.

II - ESPECÍFICOS

São também chamados de componentes salivares passivos, correspondendo à resposta específica de anticorpos contra os diversos tipos bacterianos,

sendo mediados por proteínas globulares, conhecidas como imunoglobulinas. Estas são capazes de mediar a imunidade contra a cárie dental, onde as mais envolvidas neste processo são classificadas em dois tipos, as imunoglobulinas secretórias IgA e as séricas IgG, IgM e IgA oriundas do fluido sublingual e cujas concentrações salivares total chegam a cerca de 1,4%, 0,25 e 19,4% respectivamente (Tar et al.²⁹, 1999).

Dentre as imunoglobulinas presentes na saliva destacamos a IgA secretora, a qual é a única a estar presente em maior concentração, sendo ativamente secretadas pelos plasmócitos do próprio estroma glandular, e as imunoglobulinas IgG e IgM. Diferentemente da IgA sérica, que é uma molécula monomérica, a IgA secretora (IgA-s) é um dímero de molécula de IgA associado a um componente secretor e uma proteína (cadeia j). Este componente secretor aumenta a resistência desta imunoglobulina às enzimas proteolíticas da cavidade oral, sendo adicionados durante a sua passagem pelas células secretoras do epitélio da glândula salivar (Morrier & Barsotti, 1990).

A IgA-s atua principalmente a nível da placa supragengival, cobrindo as superfícies bacterianas, impedindo a sua aderência à película adquirida do esmalte (PAE), uma vez que, além de bloquear os receptores presentes na superfície das bactérias, a IgA-s promove também aglutinação bacteriana, facilitando assim a sua remoção da cavidade oral através do fluxo salivar (Sivarajasingam & Drummond²⁴, 1995; Tenovuo³¹, 1997). A IgA-s é também uma aglutinina extremamente eficiente, visto que cada molécula dessa imunoglobulina apresenta quatro sítios de ligação antigênica.

Apesar desta capacidade ideal da IgA-s e dos numerosos estudos neste campo, os investigadores ainda não são decisivos ao afirmar esta possibilidade de ação contra o *S. mutans* em humanos, salientando que a imunidade pela IgA-s estaria na dependência da colonização dentária, pois quando estes já estão aderidos a sua superfície, a proteção exercida por este anticorpo é mínima (Brattal et al.⁶, 1997; Yazaki et al.³⁵, 1999).

Por sua vez, a IgG e IgM desempenham uma ação similar à IgA, entretanto, atuam principalmente a nível da placa subgengival. Estas imunoglobulinas além de facilitar o processo de fagocitose

bacteriana (por opsonização), são também capazes de ativar o sistema complemento pela via clássica, resultando na formação de imunocomplexos e consequentemente do MAC (complexo de ataque à membrana) com posterior lise da bactéria (Stites et al.²⁷ 1987).

Além disso, os anticorpos IgM estão associados à deficiência de IgA, na qual o primeiro grupo de anticorpos são sintetizados localmente nas superfícies mucosas com o objetivo de compensar a pouca ou ausente quantidade de IgA (Fernandes et al.¹¹, 1995).

Complementando estes mecanismos vale salientar ainda a capacidade da resposta imune celular na defesa contra a cárie. A maioria dos microrganismos cariogênicos, principalmente o *S. mutans* têm a capacidade de estimular a proliferação de linfócitos, especialmente TCD4 e a produção de citocinas, levando ao estabelecimento de uma correlação negativa entre o índice de cárie e a estimulação de linfócitos (Lehner¹⁶, 1996).

IMUNIDADE NATURAL

As bactérias cariogênicas infectam, colonizam e se acumulam na superfície dos dentes podendo causar a cárie. A erupção dental é necessária para a colonização inicial de vários tipos bacterianos como os *Streptococos mitis* e *salivarius*, ocorrendo por volta do primeiro ou segundo ano de vida, já no caso dos *Streptococos mutans* a sua colonização acontece por volta do terceiro e quarto ano de vida (Berkowitz et al.⁵ 1981; Caufield et al.⁸ 1993).

Ao nascimento, a IgA está ausente na saliva, aumentando rapidamente à proporção que a criança é exposta a antígenos bacterianos, virais e alimentares. Após as primeiras semanas de vida já é possível se detectar níveis de IgA contra alguns tipos de estreptococos, como *S. mitis*, *salivarius* e *mutans*, onde nos anos seguintes verifica-se o aumento no nível destes anticorpos, sendo detectado em média aos 28 meses de idade no caso das IgA contra o *S. mutans*. Este aumento de IgA é importante na colonização da cavidade oral de bebês, a qual é facilitada pelo aumento no número de suas superfícies retentivas. Vale ressaltar que não se faz necessário este evento eruptivo para o desenvolvimento de anticorpos

salivares contra antígenos deste tipo bacteriano, pois tem sido verificada a transferência destes a partir da mãe (Berkowitz et al.⁵ 1981; Caufield et al.⁸ 1993).

A transferência tranplacentária de anticorpos maternos tipo IgG antiestreptococos para o bebê, além de linfócitos sensibilizados contra o *S. mutans*, tem sido verificada em alguns estudos. Estes produtos tendem a desaparecer da criança entre três e seis meses após o nascimento. Apesar de não ocorrer colonização bacteriana antes da erupção dos dentes (zero a cinco meses), devido a ausência destes, tais mecanismos de troca de defesa são importantes no desenvolvimento da resposta imune da criança e na colonização do *S. mutans* durante o seu primeiro ano de vida (Lehner¹⁶, 1996).

O desenvolvimento de anticorpos contra o *S. mutans* logo após ao nascimento, tem relação com a exposição a este microorganismo e não com a resposta a outros antígenos, como os bacterianos, virais e alimentares. A literatura verifica que a exposição prévia na fase pós-natal ocorre a partir de adultos infectados, principalmente a mãe, logo, tendo papel fundamental na freqüente exposição do neonato ao *S. mutans* e aos seus respectivos antígenos. Haja vista a presença de resposta imune aos estreptococos do grupo *mutans* em aparente ausência de infecção verificada em alguns trabalhos, pode representar uma resposta imune ao clone bacteriano materno, sugerindo a influência da resposta imune mucosa e do leite materno neste evento (Slaukin²⁵, 1997; Smith et al.²⁶ 1998, Torres et al.³⁴, 1999). De acordo com Medeiros & Eka¹⁸ (1999) a atividade cariogênica das mães é um importante fator preditor de risco de cárie em seus filhos.

Estudos demonstram que através do contato direto entre mãe e bebê, há uma aquisição precoce de microorganismos cariogênicos, sendo um dos fatores primários para a ocorrência da doença (Dasanayake et al.⁹, 1993).

De acordo com Figueiredo & Falster¹³ (1997), a transmissão de microrganismos da mãe para o bebê é difícil de ser evitada, sendo portanto, necessária a manutenção de uma boa condição de higiene oral na criança através de medidas de educação e prevenção junto à mãe.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura nos mostra o incessante trabalho dos pesquisadores à procura de conhecimentos, que permitam melhor esclarecer os conceitos da doença cárie e de seus mecanismos desencadeadores, haja vista que a mesma tem sido o problema mais comum do homem ao longo de sua história. Verifi-

ca-se uma gama de fatores interrelacionados, que auxiliam na sua instalação e progressão, bem como de meios de defesa dos quais o organismo pode lançar mão, com o intuito de controlá-la e evitá-la. Logo, torna-se de suma importância o conhecimento destes mecanismos, bem como de suas potencialidades, a fim de permitir, assim, uma ação eficiente para o controle da mesma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBELE, A.V.; COURTOIS, P.; POURTOIS, M. The influence of different fluoride salts on fluoride-mediate inhibition of peroxidase activity in human saliva. **Archs Oral Biol**, v.4, n.8, p.695-98. 1995.
2. ARAÚJO, F.B. Dente erupcionado deve ser selado? In: Atualização na clínica odontológica. São Paulo: Artes Médicas, 1994. p.197-203.
3. ARNOLD, R.R.; BREWER, M.; GAUTHIER, J.J. Bacterial activity of human lactoferrin: sensitivity of a variety of microorganism. **Infect Immun**, v.28, p.893-989. 1980.
4. AKIYOSHI, N. et al. Quantificação da IgA secretora e sua correlação com os níveis salivares de estreptococos *mutans* e lactobacillus em crianças de 7-8 anos de idade. **Rev Odontol Univ São Paulo**, v.12, n.2, p.129-36, 1998.
5. BERKOWITZ, R.P.; TURNER, J.; GREEN, P. Maternal levels of *Streptococcus mutans* and primary oral infection of infants. **Archs Oral Biol**, v.26, n.2, p.147-9.1981.
6. BRATTAL, D. et al. Immunoglobulin A reaction to oral streptococci in saliva of subjects with different combinations of caries and levels of *mutans* streptococci. **Oral Microbiol Immunol**, v.12, p.212-8. 1997.
7. CARLSSON, J. salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. **J Oral Pathol**, v.16, p.412-6. 1987.
8. CAUFIELD, P.W.; CUTTER, G.R.; DASANAYAKE, A.P. Initial acquisition of *mutans* streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. **J Dent Res**, v.72, p.37-45, 1993.
9. DASANAYAKE, A.P.; CAUFIELD, P.W.; CUTTER, G.R. et al. Transmission of *mutans streptococci* to infants following short term application of an iodine-NAF solution to mother's dentition. **Comm Dent Oral Epidemiol**, v.21, n.3, p.136-42. 1993.
10. FADEL, C.B.; KOZLOWSKI JUNIOR., V.A. Dieta e higienização bucal como preditores da cárie dental na primeira Infância. **UFES Rev Odontol**, v.1, n.2, p.66-77. 1999.
11. FERNANDES, F.R.C. et al. Compensatory levels of salivary IgM anti-*Streptococcus mutans* antibodies in IgA-deficient patients. **J Investg Allergol Clin Immunol**, v.5, n.3, p.151-5, 1995.
12. FERNANDES, F.R.C. et al. Dental caries and anti-*Streptococcus mutans* antibodies in IgA deficient children. **Adv Exp Med Biol**, v.331B, p.1145-8, 1995.
13. FIGUEIREDO, M.C.; FALSTER, C.A. A cárie dentária como uma doença infecciosa transmissível. **RFO UPF Passo Fundo**, v.2, n.1, p.23-32, 1997.
14. JALIL, R.A.; ASHLEY, F.P.; WILSON, R.F. The relationship between 48-h dental plaque accumulation in young human adults and concentrations of hypothiocyanite, free and total lysozyme, lactoferrin and secretory immunoglobulin A in saliva. **Archs Oral Biol**, v.37, p.23-8, 1992.
15. KOU, F.; TAKAHAMA, U. Hydrogen peroxide-induced luminescence and evolution of molecular oxygen by human saliva. **Archs Oral Biol**, v.40, p.15-21, 1995.
16. LEHNER, T. **Imunologia das doenças da boca**. 3. ed. São Paulo: Ed. Santos, 1996. p.74-8.
17. LOESCHE, W.J. **Cárie dental: uma infecção tratável**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1993. p.309-43.
18. MEDEIROS, U.; EKA, M. Modulação da microbiota bucal de pacientes gestantes através da utilização do tratamento restaurador atraumático. **UFES Rev Odontol**, v.1, n.2, p.28-34. 1999.
19. MORRIER, J.J.; BARSOTI, O. Secretory IgA and the oral cavity: general review. **Acta Odontostomatol**, v.44, n.170, p.349-63. 1990.
20. NISHIOKA, T.; KIMURA, M.; TAKAHAMA, V. Effects of pH and thiocyanate on hydrogen-peroxide-induced evolution of molecular oxygen in human mixed saliva. **Arch Oral Biol**, v.41, n.10, p.911-7. 1996.
21. PRUITT, K.M. The salivary peroxidase system: thermodynamic, kinetic and antibacterial properties. **J Oral Pathol**, v.16, p.417-20, 1987.
22. SEOW, W.K. Biological mechanisms of early childhood caries. **Comm Dent Oral Epidemiol**, v.26, n.1, p.8-27, 1998.
23. SCHENKELS, L.C.P.M.; VEERMAN, E.C.I.; NIEW AMERONGEN, A.V. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.6, p.161-75, 1995.
24. SIVARAJASINGAN, V.; DRUMMOND, J.R. Measurements of human minor salivary gland secretions from different oral sites. **Archs Oral Biol**, v.40, n.8, p.723-9, 1995.
25. SLAUKIN, H.C. First encounters: transmission of infectious oral diseases from mother to child. **J Am Dent Assoc**, v.128, p.373-8, 1997.
26. SMITH, D.J. et al. Association of salivary immunoglobulin A antibody and initial *mutans* streptococcal infection. **Oral Microbiol Immunol**, v.13, p.278-85, 1998.
27. STITES, D.P.; STOBO, J.D.; WELLS, J.V. **Basic & clinical immunology**. 6. ed. Appleton & Lange, 1987. 734p.
28. TAPPUNI, A.R.; CHALLACOMBE, S.J. Distribution and relation frequency of eight streptococcal species in saliva from pre-dentate and dentate children and adults. **J Dent Res**, v.72, n.1, p.31-6, 1993.
29. TAR, I. et al. The role of salivary immunoglobulins (secretory IgA, IgM, IgG) in caries prevalence and primary B-cell deficiency. **Fogorv Sz**, v.92, n.11, p.331-8. 1999.

30. TELLEFSON, L.M.; GERMAINE, G.R. Adherence of *Streptococcus sanguis* to hidroxyapatite coated with lisozyme and lisozyme-supplemented saliva. **Infect Immun**, v.51, p.750-9. 1986.
31. TENOVUO, J. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. **Comm Dent Oral Epidemiol**, v.25, n.1, p.82-6. 1997.
32. TENOVUO, J.; VALTAKOSKI, J.; KNUUTILA, M.L.E. Antibacterial activity of lactoperoxidase adsorbed by human salivary sediment and hidroxyapatite. **Carie Res**, v.11, p.252-62.
33. THOMAS, E.L. et al. leukocyte myeloperoxidase and salivary peroxidase: identification in human mixed saliva. **J Dent Res**, v.73, p.544-55, 1994.
34. TORRES, S.A. et al. Níveis de infecção de estreptococos do grupo *mutans* em gestantes. **Rev Odontol Univ São Paulo**, v.13, n.3, p.225-31. 1999.
35. YAZAKI, S.C. et al. IgA anti-*streptococcus mutans* am crianças com e sem cáries dentária. **Rev Odontol Univ São Paulo**, v.13, n.3, p.211-7, 1999.