



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e  
Clínica Integrada  
ISSN: 1519-0501  
apesb@terra.com.br  
Universidade Federal da Paraíba  
Brasil

Silva CAMPOS, Marcio José da; FERREIRA, Ana Paula; Farinazzo VITRAL, Robert Willer  
O Papel da Imunoglobulina A Secretora no Mecanismo de Defesa da Mucosa Bucal  
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 11, núm. 1, enero-marzo,  
2011, pp. 139-143  
Universidade Federal da Paraíba  
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63719237022>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

# O Papel da Imunoglobulina A Secretora no Mecanismo de Defesa da Mucosa Bucal

## The Role of Secretory Immunoglobulin A in the Defense Mechanism of the Oral Mucosa

Marcio José da Silva CAMPOS<sup>1</sup>, Ana Paula FERREIRA<sup>2</sup>, Robert Willer Farinazzo VITRAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora/MG, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Associada do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora/MG, Brasil.

<sup>3</sup>Professor Associado do Departamento de Odontologia Social e Infantil da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora/MG, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** As superfícies mucosas mantêm contato direto com o meio externo, sendo expostas a uma grande variedade de抗ígenos. Essas superfícies possuem relativa vulnerabilidade e a secreção de anticorpos pelo sistema imune de mucosa constitui sua principal defesa, mantendo os抗ígenos desconhecidos e/ou potencialmente patogênicos fora do organismo. Entre esses anticorpos, o mais abundante é uma IgA polimérica, denominada IgA secretora, que é produzida por plasmócitos associados às mucosas e glândulas exócrinas. A slgA possui uma estrutura capaz de resistir à degradação proteolítica de enzimas bacterianas e digestivas, o que a torna ideal para proteção do trato gastrointestinal. Na mucosa bucal a slgA representa a mais importante barreira imunológica, impedindo a aderência e a penetração de microorganismos, sendo utilizada como parâmetro do status imunológico dessa mucosa.

**Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura a respeito da imunoglobulina A secretora liberada na saliva, enfocando sua formação, secreção e as principais funções imunológicas na proteção da mucosa bucal.

**Conclusão:** A imunoglobulina A secretora possui ótimas características para a proteção da mucosa bucal, atribuídas à sua estrutura e ação específica e inespecífica. Os resultados de estudos clínico/laboratoriais associados a sua grande quantidade salivar, sugerem uma participação relevante da slgA nos processos etiológicos e fisiopatológicos de lesões na mucosa bucal, evidenciando a necessidade de uma maior atenção às funções dessa imunoglobulina em estudos posteriores.

### ABSTRACT

**Introduction:** Mucosa surfaces are in direct contact with the external environment, being exposed to a great variety of antigens. These surfaces have relative vulnerability and the secretion of antibodies by the mucosal immune system is the main defense mechanism, maintaining unknown and/or potentially pathogenic antigens out of the organism. Among these antibodies, the most abundant is a polymeric IgA, denominated secretory immunoglobulin A (sIgA), which is produced by plasmocytes associated with mucosas and exocrine glands. A sIgA has a structure capable of resisting to the proteolytic degradation of bacterial and digestive enzymes, which makes it ideal for protecting the gastrointestinal tract. In the oral mucosa, sIgA represents the most important immunological barrier, impeding the adherence and penetration of microorganisms and being used as a parameter of immunological status of the mucosa.

**Objective:** This paper presents a literature review on the sIgA released in the saliva, focusing on its formation, secretion and the main immunological functions on the protection of the oral mucosa.

**Conclusion:** sIgA has excellent characteristics for protecting the oral mucosa, which are attributed to its structure and specific and unspecific actions. The results of clinical/laboratorial studies associated with its great amount in the saliva suggest a relevant participation of sIgA in the etiologic and physiopathological processes of oral mucosa injuries, demonstrating the necessity of a greater attention to the functions of this immunoglobulin in further studies.

### DESCRITORES

Imunoglobulina A secretora; Sistema imune; Mucosa bucal.

### KEYWORDS

Immunoglobulin A, secretory; Immune system; Oral mucosa.

## INTRODUÇÃO

A imunidade inata é a proteção natural e inespecífica contra diferentes tipos de agentes patogênicos, sendo constituída pelas barreiras química, celular e física, esta última formada pela pele e mucosas<sup>1</sup>, que mantém contato direto com o meio externo, impedindo que microorganismos e seus produtos tenham acesso aos tecidos e órgãos internos<sup>2-4</sup>.

As superfícies mucosas possuem relativa vulnerabilidade e a secreção de anticorpos pelo sistema imune de mucosa constitui sua principal defesa, desempenhando primordialmente um mecanismo não-inflamatório que mantém抗ígenos desconhecidos e/ou potencialmente patogênicos fora do organismo<sup>3,5</sup>.

O principal anticorpo presente nas mucosas e glândulas exócrinas é uma IgA polimérica, denominada IgA secretora (sIgA)<sup>6-8</sup>. Na mucosa bucal a sIgA representa a mais importante barreira imunológica, impedindo a aderência e penetração de microorganismos<sup>4</sup> e tem sido utilizada como parâmetro do status imunológico dessa mucosa<sup>9-13</sup>.

Devido à importância da sIgA na proteção da mucosa bucal e sua ampla utilização na literatura como parâmetro de resposta imunológica, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura a respeito da produção, secreção e função desta imunoglobulina na proteção imunológica da mucosa bucal.

## REVISÃO DE LITERATURA

O sistema imune de mucosa é formado por duas populações celulares. A primeira reside entre as células epiteliais, é composta por linfócitos T e mastócitos e respondem pela citotoxicidade espontânea mediada por célula e pela citotoxicidade celular抗ígeno-dependente. A outra é formada por linfócitos, eosinófilos, granulócitos, macrófagos e plasmócitos, localizados subjacente às células epiteliais na lâmina própria, sendo responsáveis pela produção de anticorpos e fagocitose de抗ígenos<sup>14</sup>.

A principal ação do sistema de mucosa é a secreção de anticorpos, que ocorre devido à grande quantidade de plasmócitos localizados ao redor das glândulas exócrinas e das mucosas secretoras, que produzem cerca de 70% de todo anticorpo do organismo<sup>3,5</sup>.

O principal anticorpo secretado é a IgA secretora (sIgA), estando presente na saliva, secreções intestinais, fluidos broncoalveolares, urina e outros fluidos que lubrificam as mucosas. Sua produção diária é duas vezes maior do que todas as outras imunoglobulinas juntas,

fato que sugere uma importante função imunológica<sup>4,6-8</sup>.

A IgA é dividida em duas subclasses, IgA1 e IgA2, com proporção salivar de 3:2<sup>15</sup>, determinada ainda na infância<sup>12</sup>. A diferença estrutural entre elas é a presença de um aminoácido na cadeia pesada da IgA1, o que lhe confere maior flexibilidade de interação com epítopos (local de um抗ígeno onde um anticorpo se liga). Porém, esta alteração abre uma porta de acesso a enzimas proteolíticas. Na saliva, a IgA1 atua predominantemente contra proteínas e carboidratos e a IgA2 contra ácidos lipoproteicos e lipopolissacarídeos<sup>7,15-17</sup>.

### Formação e Secreção da sIgA

Os plasmócitos presentes nos tecidos linfóides associados às mucosas secretoras e glândulas salivares produzem predominantemente a IgA dimérica (dIgA), que é composta de duas moléculas de IgA monoméricas ligadas pelas suas porções Fc por uma glicoproteína denominada cadeia J, que é incorporada à dIgA imediatamente antes de sua liberação<sup>3,5,8,14,18-20</sup>.

As moléculas de dIgA produzidas difundem-se através do interstício da lâmina própria e entram em contato com a camada basal das células epiteliais, que expressam o receptor poli-Ig (receptor de imunoglobulina polimérica). Este receptor se liga à dIgA, ligação que é inicialmente estabilizada pela cadeia J. Este complexo (dIgA-poli-Ig) é internalizado para a célula epitelial e transportado por transcitose em uma vesícula endocítica para a porção apical da membrana celular, onde então é liberado com o fragmento extracelular do receptor, chamado de componente secretor (CS), formando assim a sIgA secretora<sup>3,5,8,14,15,18-20</sup>.

O componente secretor estabiliza a estrutura da sIgA, tornando-a mais resistente à degradação proteolítica pelas hidrolases bacterianas e digestivas, e atua em sua ligação no muco que reveste o intestino, tornando-a ideal para atuar nas mucosas do trato gastrointestinal. Como a expressão de pIgR é independente da presença de dIgA, ocorre também a secreção de CS livre<sup>3,5,8,14,15,18-21</sup>. Tanto o CS ligado a sIgA, quanto o CS livre atuam na inibição da adesão epitelial bacteriana e na neutralização de toxinas<sup>20</sup>.

Em ensaios clínicos/laboratoriais, a quantificação da sIgA secretada na saliva pode ser determinada através da concentração ou da taxa de secreção desta imunoglobulina. Porém a concentração é relativa ao solvente e a quantidade de saliva produzida, ou fluxo salivar, influencia diretamente a concentração de sIgA, podendo haver até mesmo uma correlação negativa entre esses valores<sup>22</sup>, o que cria dúvidas sobre a interpretação de resultados que utilizam a concentração como parâmetro<sup>23</sup>.

Já a taxa de secreção de sIgA, representada pela quantidade secretada em uma unidade de tempo, é independente da quantidade de saliva produzida e reflete de maneira mais fidedigna a produção e secreção de sIgA<sup>8,9,22-24</sup>, indicando precisamente a proteção mucosa efetiva<sup>8</sup>. Apesar dessas diferenças, alguns autores relataram haver uma correlação entre concentração e taxa de secreção da sIgA salivar<sup>9,13</sup>.

A secreção salivar de sIgA pode ser influenciada pela idade e pelo nível de estresse do indivíduo. Níveis salivares de sIgA tendem a aumentar da infância para a fase adulta<sup>12</sup>, diminuindo a partir daí com o avançar da idade<sup>8,10,13</sup>. Porém os níveis reduzidos de sIgA verificados em idosos podem ser relacionados com a diminuição do fluxo salivar<sup>10,13</sup>.

Existem evidências substanciais da relação entre estresse e a diminuição da capacidade funcional do sistema imunológico, resultando na redução da concentração da sIgA salivar, mesmo durante eventos de estresse agudo, como provas escolares<sup>8,23,25</sup>. Entretanto essa alteração não foi verificada na taxa de secreção da sIgA, o que cria dúvidas sobre esta relação<sup>9,23</sup>.

#### Formação de sIgA Salivar Específica

A formação de sIgA específica pelas glândulas salivares é estimulada por抗igenos que entram em contato com o tecido linfóide associado às glândulas salivares, ao intestino, à nasofaringe e aos brônquios.

**Estimulação antigênica nas glândulas salivares:** Os抗igenos presentes na cavidade bucal atingem o ducto das glândulas salivares por meio do fluxo retrógrado de saliva e acessam as células do sistema imune adjacentes ao epitélio do ducto, onde são capturados pelos macrófagos e apresentados aos linfócitos. A apresentação do抗igeno estimula a proliferação e diferenciação das células linfóides que produzem sIgA específica para aquele抗igeno. Esta estimulação ocorre principalmente nas glândulas salivares menores, que possuem os ductos curtos e superficiais<sup>17,20,21,26</sup>.

**Estimulação antigênica na mucosa do intestino:** O outro mecanismo de estimulação da produção de sIgA salivar específica envolve a migração de linfócitos B de linfonodos e placas de Peyer do intestino, para os tecidos linfóides associados às mucosas e glândulas salivares. Nas placas de Peyer, células epiteliais especializadas capturam os抗igenos presentes no lúmen do intestino e os transportam para as células dendríticas e macrófagos. Essas células fagocitam e apresentam os抗igenos para os linfócitos, que são transportadas para os tecidos linfóides das mucosas do intestino, pulmões, trato genitourinário e glândulas exócrinas onde sofrem expansão clonal e maturação em plasmócitos, que vão produzir sIgA

específica para o抗igeno<sup>3,5,14,17,18,21</sup>.

**Estimulação antigênica na nasofaringe:** As tonsilas nasofaríngeas, palatina e lingual são estruturas funcionalmente associadas formadas por tecidos linfoepiteliais. Possuem uma posição estratégica que lhes permite o contato direto com抗igenos provenientes dos alimentos e do ar inspirado, conferindo-lhes importante função imunológica. Aparentemente atuam na imunidade adaptativa dos componentes de defesa das mucosas, provendo linfócitos B ativados para a produção de anticorpos na saliva e mucosas bucal e intestinal<sup>18,20,27</sup>.

**Estimulação antigênica nos brônquios:** Assim como ocorre no intestino, o tecido linfóide associado aos brônquios pulmonares identifica抗igenos e ativam células produtoras de IgA que serão transportadas para os tecidos linfóides associados às mucosas e glândulas salivares<sup>18</sup>.

A identificação de抗igenos e a produção de anticorpo específico em tecidos linfóides associados à várias mucosas secretoras e glândulas exócrinas criou o conceito de um sistema imune de mucosa comum, determinando as possíveis origens das células produtoras de sIgA<sup>18</sup>. O mecanismo que determina onde as células produtoras de sIgA devem se fixar ainda não é conhecido, mas especula-se que a presença dos抗igenos<sup>14</sup> e alguns produtos de células residentes nas mucosas<sup>18</sup> podem estimular a fixação e a expansão clonal dessas células.

#### Funções da sIgA

**Exclusão antigênica:** A exclusão antigênica é uma das funções mais importantes da sIgA e consiste na ligação inespecífica à抗igenos presentes nas superfícies mucosas - produtos bacterianos, agentes químicos, materiais ingeridos - neutralizando e limitando sua penetração no epitélio mucoso<sup>5,14,17</sup>. Este processo tem a vantagem do complexo抗igeno-sIgA ser ineficaz em ativar o sistema complemento, conferindo à esta imunoglobulina um potencial inflamatório muito baixo<sup>19</sup>, tornando a exclusão antigênica não-inflamatória<sup>5,17</sup>.

A característica não-inflamatória da ligação抗igeno-sIgA é fundamental para a manutenção da integridade das mucosas, especialmente no trato gastrointestinal, onde o indivíduo é exposto a uma grande variedade de抗igenos provenientes dos alimentos<sup>2</sup>. Esta característica pode ser confirmada em indivíduos que apresentam lesões inflamatórias gastrointestinais devido ao aumento das células produtoras de IgG no intestino, provavelmente causadas pelas enzimas lisossômicas secretadas pelas células polimorfonucleares que se ligam ao complexo抗igeno-IgG<sup>28</sup>.

**Inibição da adesão bacteriana:** Um pré-requisito para a patogênese de várias infecções bacterianas é a

habilidade do microorganismo em aderir à superfície mucosa do hospedeiro. Sendo assim, uma das mais importantes funções da sIgA salivar é a limitação da ligação de bactérias às células da mucosa bucal<sup>2,14</sup>. Esta inibição da adesão deve-se à ligação da sIgA à adesina bacteriana, que reduz a carga superficial negativa e a hidrofobicidade da bactéria, diminuindo assim a interação da bactéria com receptores das células do hospedeiro<sup>14,29</sup>.

**Sinergismo com mucinas:** A sIgA possui afinidade não-específica com mucinas secretadas pela mucosa do sistema gastrointestinal. A formação do complexo antígeno-sIgA aumenta a retenção de microorganismos ao muco<sup>29</sup> e estimula sua secreção<sup>14</sup>, o que facilita a eliminação e a degradação do antígeno pelas enzimas intestinais e pancreáticas.

**Neutralização de vírus:** Certas espécies de vírus, como parainfluenza, vírus sincicial respiratório, rhinovirus, inicialmente penetram e colonizam as superfícies mucosas, replicam-se localmente e produzem alterações locais, com pouca ou nenhuma disseminação sistêmica. A proteção contra a infecção desses vírus é mais relacionadas com os níveis de anticorpos secretores, principalmente a sIgA, do que com os níveis de anticorpos anti-virais séricos<sup>14,17</sup>. A IgA também tem a capacidade de neutralizar vírus presentes dentro de células epiteliais que expressam o receptor pIgR, pois quando a IgA se liga ao receptor e é transportada através da célula, ela se liga à proteína do vírus, impedindo sua replicação<sup>19</sup>.

O significado clínico sIgA ainda não está totalmente esclarecido, entretanto as avaliações de indivíduos com lesões mucosas orais, associadas aos conhecimentos teóricos e experimentos laboratoriais, sugerem que suas taxas salivares regulam o aparecimento e duração de lesões orais ou refletem as alterações fisopatológicas decorrentes dessas lesões<sup>11,30</sup>.

## CONCLUSÃO

A imunoglobulina A secretora possui ótimas características para a proteção da mucosa bucal, atribuídas à sua estrutura e ação específica e inespecífica. Os resultados de estudos clínico/laboratoriais associados a sua grande quantidade salivar, sugerem uma participação relevante da sIgA nos processos etiológicos e fisiopatológicos de lesões na mucosa bucal, evidenciando a necessidade de uma maior atenção às funções dessa imunoglobulina em estudos posteriores.

## REFERÊNCIAS

1. Ferreira AP, Teixeira HC. Tópicos de imunologia básica. Juiz de Fora: Dos autores, 2005. 83p.
2. Challacombe SJ, Percival RS, Marsh PD. Age-related changes in immunoglobulin isotypes in whole and parotid saliva and serum in healthy individuals. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10(4):202-7.
3. Slavkin HC. Protecting the mouth against microbial infections. *J Am Dent Assoc* 1998; 129(7):1025-30.
4. Walker DM. Oral mucosal immunology: an overview. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(4 Suppl):27S-30S.
5. Brandtzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *Apmis* 1995; 103(1):1-19.
6. Mestecky J, Lue C, Russel MW. Selective transport of IgA. Cellular and molecular aspects. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20(3):441-71.
7. Smith DJ, Taubman MA, Ali-Salaam P. Immunoglobulin isotypes in human minor gland saliva. *J Dent Res* 1991; 70(3):167-70.
8. Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Sattely-Miller EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav* 1996; 60(1):243-8.
9. Zeier H, Brauchli P, Joller-Jemelka HI. Effects of work demands on immunoglobulin A and cortisol in air traffic controllers. *Biol Psychol* 1996; 42(3):413-23.
10. Evan P, Der G, Ford G, Hucklebridge F, Hunt K, Lambert S. Social class, sex, and age differences in mucosal immunity in a large community sample. *Brain Behav Immun* 2000; 14(1):41-8.
11. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* 2002; 8(6):282-6.
12. Childers NK, Greenleaf C, Li F, Dasanayake AP, Powell WD, Michalek SM. Effect of age on immunoglobulin A subclass distribution in human parotid saliva. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18(5):298-301.
13. Phillips AC, Carroll D, Evans P, Bosch JA, Clow A, Hucklebridge F, Der G. Stressful life events are associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva in the middle aged and elderly. *Brain Behav Immun* 2006; 20(2):191-7.
14. McNabb PC, Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Annu Rev Microbiol* 1981; 35:477-96.
15. Janeway JR CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Imunidade adaptativa contra a infecção. In: Janeway JR CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 409-60.
16. Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Fradsen EV. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *Apmis* 1996; 104(5):321-38.
17. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62(1):71-109.
18. Mestecky J. Saliva as a manifestation of the common mucosal immune system. *Ann NY Acad Sci* 1993; 694:184-94.
19. Lamm ME, Nedrud JG, Kaetzel CS, Mazanec MB. IgA and mucosal defense. *Apmis* 1995; 103(4):241-6.
20. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? *Ann NY Acad Sci* 2007; 1098:288-311.
21. Lehner T. Saliva. In: Lehner T. Imunologia das doenças da boca. 3. ed. São Paulo: Santos, 1996. p. 9-17.
22. Ganhao MF, Hattingh J, Preston CB. Effects of orthodontic treatment on plasma and salivary immunoglobulin concentration. *J Dent Assoc S Afr* 1984; 39(11):751-4.
23. Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 1993; 55(4):364-79.
24. Proctor GB, Carpenter GH. Chewing stimulates secretion of

- human salivary secretory immunoglobulin A. *J Dent Res* 2001; 80(3):909-13.
25. Burns VE, Ring C, Harrison LK, Carroll D, Drayson M. Reductions in secretory immunoglobulin A to cold pressor stress are not influenced by timing of saliva sampling. *Biol Psychol* 2004; 66(1):91-8.
26. Oudghiri M, Seguin J, Deslauriers N. The cellular basis of salivary immunity in the mouse: incidence and distribution of B cells, T cells and macrophages in single-cell suspensions of the major salivary glands. *Eur J Immunol* 1986; 16(3):281-5.
27. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(Suppl 1): p.S69-76.
28. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99(1):16-27.
29. Magnusson KE, Stjernstrom I. Mucosal barrier mechanisms. Interplay between secretory IgA (SIgA), IgG and mucins on the surface properties and association of salmonellae with intestine and granulocytes. *Immunology* 1982; 45(2):239-48.
30. Martinez KO, Mendes LL, Alves JB. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in recurrent aphthous ulceration. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(3):323-8.

Recebido/Received: 23/06/09  
 Revisado/Reviewed: 07/03/10  
 Aprovado/Approved: 04/07/10

**Correspondência:**

Marcio José da Silva Campos  
 Rua Aristóteles Braga, 85/304, - São Pedro  
 Juiz de Fora/MG CEP: 36.037-010  
 Telefone: (32) 3229-3879  
 E-mail: drmarciocampos@hotmail.com