



Unidade Curricular de Bioquímica

Aula 03

Composição, funções e propriedades da saliva

Professor José Maurício Albuquerque Cunha., Me. Dr.

Objetivos da aula

- Introduzir os conceitos gerais sobre a saliva, enfatizando sua composição, funções e propriedades;
- Entender o papel da saliva no auxílio desde a homeostasia da população microbiana bucal até a manutenção da integridade da estrutura mineral dos dentes;
- Discutir a importância atual da saliva como marcador sanguíneo e ferramenta para o diagnóstico de doenças sistêmicas.

1 - Introdução

Saliva é o menos conhecido e o menos valorizado de todos os fluidos do organismo humano. 1

Embora ela tenha um papel fundamental na manutenção da saúde bucal, infelizmente sua importância só é percebida quando da sua ausência total, e o exemplo mais evidente são os casos de cárie grave pós-radioterapia (FIG. 4.1);

Talvez o único conhecimento que a maioria das pessoas tenha da saliva é de que a “digestão começa pela boca”, graças à demonstração da ação da amilase salivar, que degrada o amido. Mas, além disso, a saliva tem um papel importante preparando o bolo alimentar para ser deglutido.

1 - Introdução



Figura 4.1 – Cárie de radiação em paciente com acentuada redução do fluxo salivar devido à radioterapia de cabeça e pescoço. Nota-se também grande área de lise óssea na mandíbula à esquerda devido à osteorradionecrose.

Fonte: Foto gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes, da área de Semiologia da FOP/Unicamp.

2 – A saliva

O termo saliva é suficientemente genérico para permitir um aprofundamento na sua definição.;

- Saliva é a secreção glandular que banha a cavidade bucal. É formada pelos produtos de três pares de glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e de todas as glândulas salivares menores presentes na mucosa bucal (lábios, bochechas e palato);
- As secreções das glândulas salivares são misturadas com componentes do fluido do sulco gengival, células epiteliais descamadas e bactérias bucais, formando o que se conhece como saliva total. Em média, o ser humano produz 0,5 litro de saliva por dia.

1 Este corte sagital apresenta os principais componentes que formam os limites da cavidade oral.

Limite anterior e lateral da cavidade oral

Anteriormente, a mucosa de cada bochecha é contínua com os **lábios**.

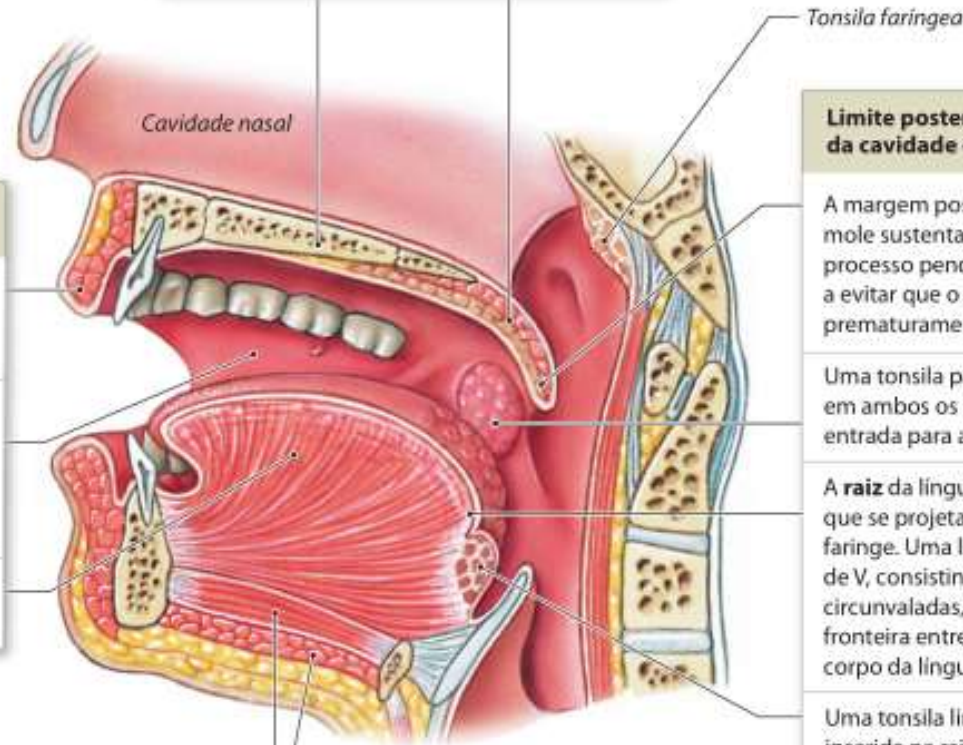
As mucosas das **bochechas**, ou paredes laterais da cavidade oral, são sustentadas por coxins gordurosos e pelos músculos bucinadores.

O **corpo** da língua é a parte móvel anterior.

Limite superior da cavidade oral

O **palato duro** é formado pelos processos palatinos dos ossos maxilares e pelas lâminas horizontais dos ossos palatinos.

O **palato mole** muscular situa-se posteriormente ao palato duro.



Limite posterior da cavidade oral

A margem posterior do palato mole sustenta a **úvula**, um processo pendente que ajuda a evitar que o alimento entre prematuramente na faringe.

Uma tonsila palatina situa-se em ambos os lados da entrada para a faringe.

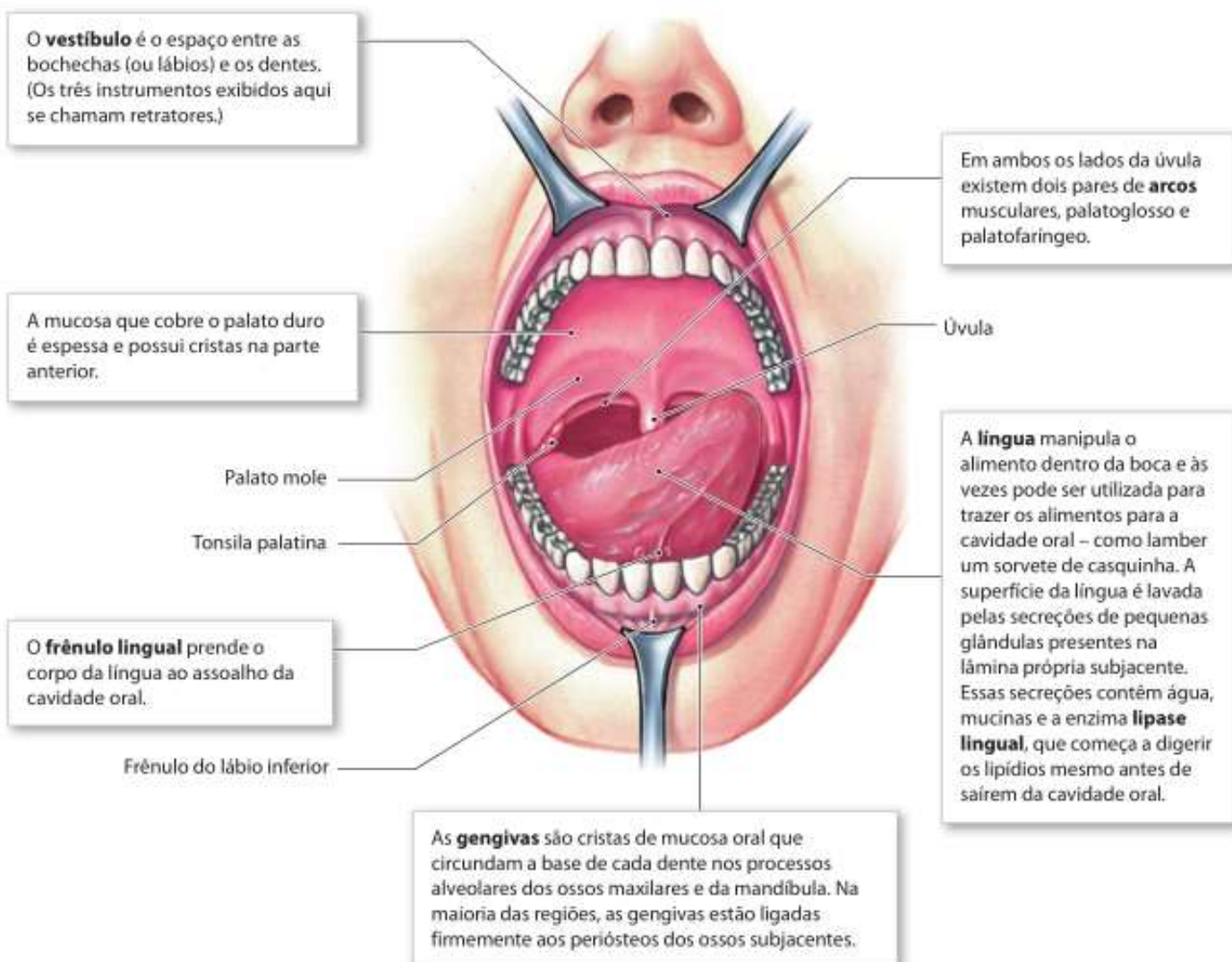
A **raiz** da língua é a parte fixa que se projeta para dentro da faringe. Uma linha em forma de V, consistindo em papilas circunvaladas, delimita a fronteira entre a raiz e o corpo da língua.

Uma tonsila lingual está inserida na raiz da língua.

Limite inferior da cavidade oral

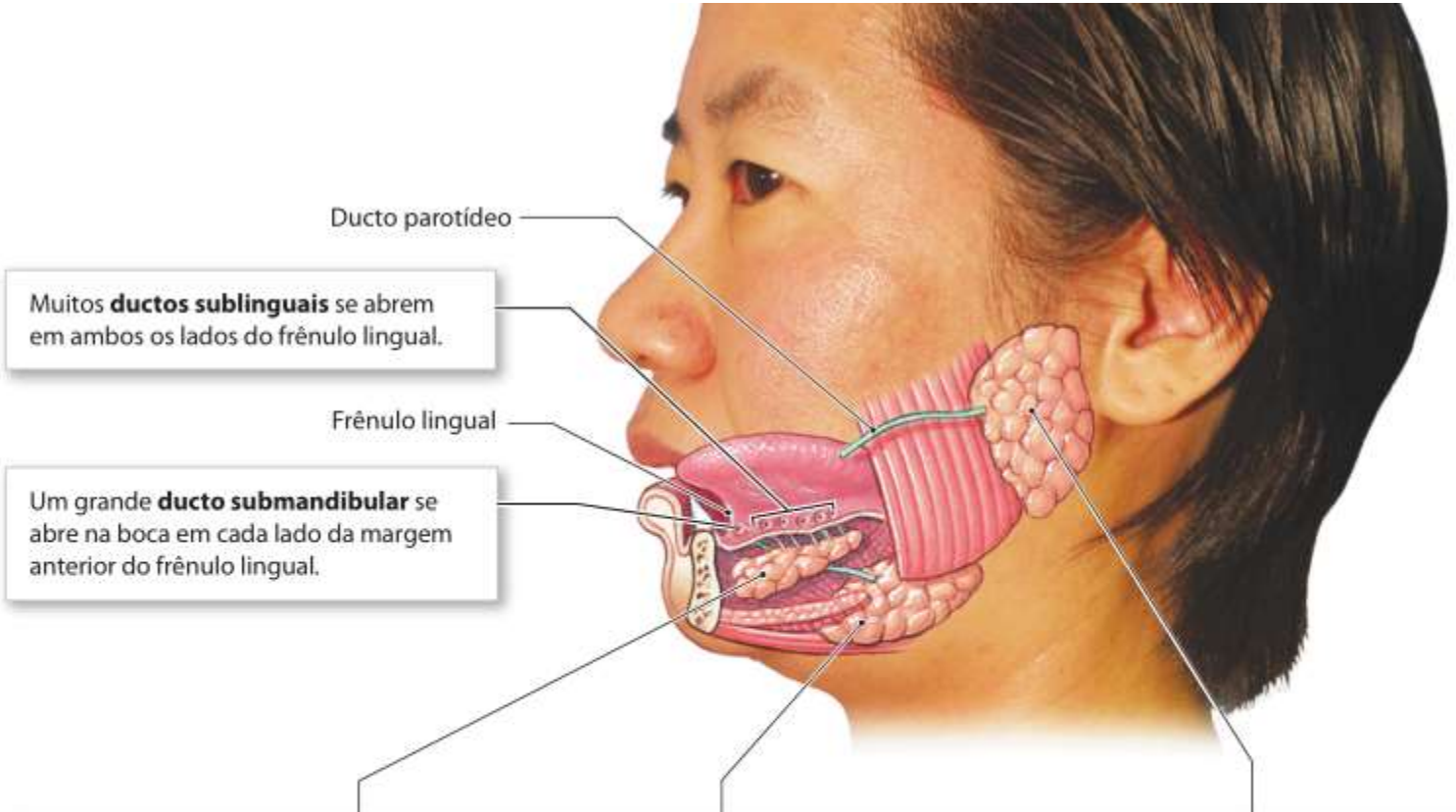
O assoalho da cavidade oral inferior à língua recebe suporte adicional dos músculos subjacentes.

2 A visualização anterior da cavidade oral mostra outros detalhes que não são visíveis no corte sagital à esquerda.



As secreções de três pares de glândulas salivares produzem saliva

1 Três pares de glândulas salivares secretam na cavidade oral. Cada par possui uma organização celular que o diferencia e produz saliva com propriedades ligeiramente diferentes. Qualquer objeto na boca pode desencadear um **reflexo salivar** controlado pela divisão parassimpática do SNA. Esse reflexo acelera a secreção por todas as glândulas salivares, produzindo grande quantidade de saliva.



Glândulas salivares		
As glândulas salivares sublinguais secretam muco que age como um tampão ou lubrificante.	As glândulas salivares submandibulares secretam uma mistura de tampões, muco e amilase salivar , uma enzima que decompõe amido (carboidrato complexo). As células glandulares também transportam anticorpos para a saliva, a fim de proteger contra os patógenos existentes nos alimentos.	As grandes glândulas salivares parótidas secretam saliva contendo grande quantidade de amilase salivar. As secreções de cada glândula parótida drenam no ducto parotídeo que se abre no vestibulo da boca, no nível do segundo molar superior.

2 – A saliva

- A composição salivar é muito variável, não apenas entre indivíduos, mas para cada indivíduo, de acordo com as diferenças na secreção de cada glândula, período do dia (ritmo circadiano), natureza e duração dos estímulos, e oscilações no fluxo salivar. De modo geral, mais de 99% da saliva é água (TAB. 4.1);
- Entretanto, o menos de 1% restante, que inclui proteínas e outros compostos orgânicos, bem como íons minerais, faz toda a diferença nas propriedades extremamente distintas entre água e saliva.

SALIVA

Secreção glandular que banha a cavidade bucal. É formada pelos produtos das glândulas salivares maiores e menores. Quando essa secreção se mistura com componentes do fluido do sulco gengival, células epiteliais descamadas e bactérias bucais, é chamada de saliva total.

A saliva não estimulada

2 – A saliva não estimulada

A saliva não estimulada corresponde à saliva total presente normalmente na boca em ausência de estímulos exógenos. Ela forma um revestimento que cobre, umecta e lubrifica os tecidos moles bucais (mucosas) e os dentes. Embora existam grandes variações biológicas individuais nas medidas do fluxo salivar, o fluxo salivar normal da saliva não estimulada pode ser considerado, em média, de 0,3 a 0,4 mL/min;

A saliva não estimulada é produzida principalmente pelas glândulas submandibulares (60%), e em menor quantidade pelas glândulas parótidas (25%), sublinguais (7-8%) e mucosas menores (7-8%).

2 – A saliva não estimulada

Inúmeras são as implicações clínicas da redução do fluxo de saliva não estimulada. Por exemplo, durante o sono ou em situações de estresse, quando a taxa de limpeza da cavidade bucal é reduzida pelo fluxo salivar diminuído (0,1 mL/min), ocorre um aumento na concentração de compostos sulfurados voláteis, produtos da degradação de proteínas por microrganismos da cavidade bucal. Esses compostos contêm enxofre e são responsáveis pelo mau hálito matinal (FIG. 4.2).

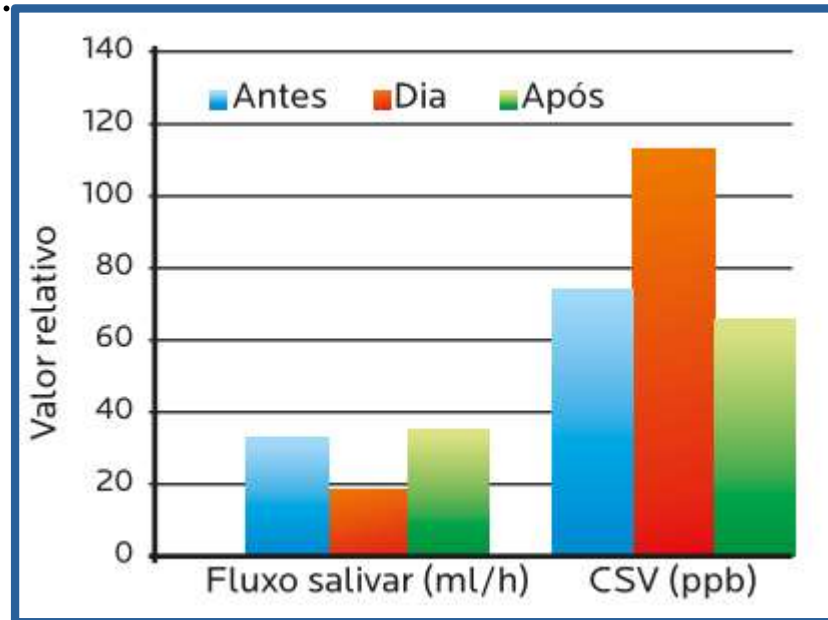


Figura 4.2 – Fluxo salivar (mL/h) e concentração (ppb) de compostos sulfurados voláteis do ar bucal de voluntários no dia da prova de Bioquímica, 7 dias antes e 7 dias depois. Fonte: Queiroz e colaboradores. 2

2 – A saliva não estimulada

Por outro lado, essa diminuição do fluxo salivar durante o sono potencializa o efeito remineralizante do fluoreto (F^-) se creme dental fluoretado for usado para escovar os dentes antes de dormir ou se for feito um bochecho com um enxaguatório.

Alterações no fluxo salivar também podem levar à hipossalivação (pouca saliva) e à sialorreia (excesso de saliva), sendo a última rara. A hipossalivação é a determinação objetiva do fluxo salivar reduzido ($< 0,1 \text{ mL/min}$) de um paciente, que pode ser feita pelo cirurgião dentista (anexo), ao passo que a xerostomia é a sensação subjetiva ou o sintoma de boca seca.

A preocupação maior com relação à saúde bucodental é com a presença de hipossalivação, e o QUADRO 4.1 apresenta os fatores que reduzem o fluxo salivar.

Esse quadro (próximo diapositivo) também mostra que o fluxo salivar pode ser aumentado por estímulos químico-mecânicos – mastigação de alimentos e gomas, por exemplo. O aumento do fluxo salivar em pacientes apresentando hipossalivação pode também ser conseguido com o uso de medicamentos, e o mais usado tem sido pilocarpina.

QUADRO 4.1 – Fatores que afetam o fluxo salivar não estimulado

Fator	Efeito
Grau de hidratação corporal	A desidratação corporal reduz o fluxo salivar, causando a sensação de sede e a busca por água; a hiperidratação aumenta o fluxo salivar
Posição do corpo	O fluxo salivar é menor em posição deitada do que sentada ou em pé
Ritmo circadiano	O fluxo salivar diminui durante o sono
Doenças	Diversas doenças causam redução no fluxo salivar, como síndrome de Sjögren e diabetes
Medicamentos	Muitos medicamentos causam redução do fluxo salivar, como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos
Radioterapia	Radioterapia atingindo a região das glândulas salivares maiores causa redução significativa da produção de saliva
Estresse	Situações de estresse reduzem o fluxo salivar
Estímulo mecânico	Aumenta o fluxo salivar de 3-4 vezes
Estímulo químico (gustativo)	Aumenta o fluxo salivar de 5-10 vezes

A saliva estimulada

3 – A saliva estimulada

DEFINIÇÃO

- A saliva estimulada é aquela secretada em resposta a estímulos exógenos, os quais podem ser químicos (gustativos, olfativos, medicamentos) ou mecânicos (mastigação, vômito);
- Embora diferentes fatores interfiram no fluxo salivar estimulado, e existam grandes variações individuais, a média do fluxo salivar estimulado normal é de 1 a 3 mL/min;
- Diferente da saliva não estimulada, a saliva estimulada é produzida principalmente pela glândula parótida (50%);
- Variações nas características do fluido e na composição da saliva ocorrem principalmente quando há estimulação salivar.

3 – A saliva estimulada

TABELA 4.2 – Composição da saliva não estimulada e estimulada

Composição	Saliva não estimulada	Saliva estimulada
Fluxo (mL/min)	0,3-0,4	1-3
Cálcio (mM)	0,5-2,8	0,2-4,7
Cloreto (mM)	8-40	10-56
Fluoreto (μ M/L)	0,2-2,8	0,8-6,3
Fósforo inorgânico (mM)	2-22	1,5-25
Iodeto (μ M/L)	2-22	2-30
Íon bicarbonato (mM)	0,1-8	4-40
Magnésio (mM)	0,15-0,6	0,2-0,6
Potássio (mM)	13-40	13-38
Sódio (mM)	2-26	13-80
Tiocianato (mM)	2-22	2-3
pH	5,7-7,1	Até 7,8
Proteínas (g/L)	1,7	1-6,4
Lipídeos (mg/L)	-	20
Carboidratos (g/L)	-	0,27-0,4

Fonte: Dawes.³

3 – A saliva estimulada



A **estimulação do fluxo salivar** é importante para promover algumas funções da saliva, como limpeza, tamponamento e remineralização dental. A estimulação salivar promove a limpeza e a eliminação de carboidratos e restos de alimentos na boca, assim como o tamponamento dos ácidos produzidos pelas bactérias no biofilme dental ou presentes nos alimentos ácidos. Além disso, a saliva estimulada tem maior potencial de reparar minerais perdidos pelos dentes (propriedade remineralizante) do que a não estimulada, e isso é devido ao seu maior pH, e não ao aumento das concentrações de cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}). Assim, o fluxo salivar estimulado tem um papel direto na manutenção da saúde bucal das pessoas.

Funções e propriedades da saliva

4 – Funções e Propriedades da saliva

DEFINIÇÃO e PRÁTICA

- A saliva tem diversas funções, sendo a principal delas fazer a manutenção da saúde bucal por meio da proteção dos tecidos moles (mucosa oral) e dos tecidos duros dentais, assim como auxiliar na proteção do trato gastrointestinal;
- A lista de funções e propriedades da saliva é extensa (QUADRO 4.2) e demonstra a importância desse fluido na manutenção da saúde bucal e da qualidade de vida;
- As funções e propriedades da saliva estão intimamente relacionadas com as características do fluido e com sua composição.

4 – Funções e Propriedades da saliva

TABELA 4.2 – Composição da saliva não estimulada e estimulada

Composição	Saliva não estimulada	Saliva estimulada
Fluxo (mL/min)	0,3-0,4	1-3
Cálcio (mM)	0,5-2,8	0,2-4,7
Cloreto (mM)	8-40	10-56
Fluoreto (μ M/L)	0,2-2,8	0,8-6,3
Fósforo inorgânico (mM)	2-22	1,5-25
Iodeto (μ M/L)	2-22	2-30
Íon bicarbonato (mM)	0,1-8	4-40
Magnésio (mM)	0,15-0,6	0,2-0,6
Potássio (mM)	13-40	13-38
Sódio (mM)	2-26	13-80
Tiocianato (mM)	2-22	2-3
pH	5,7-7,1	Até 7,8
Proteínas (g/L)	1,7	1-6,4
Lípídeos (mg/L)	-	20
Carboidratos (g/L)	-	0,27-0,4

Fonte: Dawes.³

4 – Funções e Propriedades da saliva

- As funções e propriedades da saliva estão intimamente relacionadas com as características do fluido e com sua composição;
- Deve ser destacado que funções como fluido/lubrificação, digestão e limpeza são relacionadas principalmente com as características do fluido, ao passo que as demais funções estão relacionadas com componentes específicos da saliva, como proteínas e íons;
- As funções da saliva podem ser agrupadas de forma simplificada em: fluido/lubrificação, digestão e paladar, ação antimicrobiana, limpeza e ação tamponante, e, por último, manutenção da integridade dental e ação remineralizante descritas no próximo diapositivo.

QUADRO 4.2 – Funções e propriedades da saliva

1. Fluido/lubrificação*
2. Digestão
3. Ação antimicrobiana
4. Aglutinação bacteriana
5. Formação da película adquirida
6. Paladar*
7. Excreção
8. Balanço hídrico
9. Limpeza*
10. Ação tamponante*
11. Ação remineralizante*

**Propriedades que podem ser melhoradas pelo aumento do fluxo salivar.*

Fonte: Dawes.³

Saliva: fluido e lubrificação

5 - Saliva: fluido e lubrificação

ATENÇÃO

A função fluido/lubrificação da saliva pode se alterar em pacientes com hipossalivação, aumentando sua suscetibilidade a infecções recorrentes, como a candidíase. Além disso, esses pacientes apresentam dificuldade para mastigar, deglutir, falar e reter próteses totais.

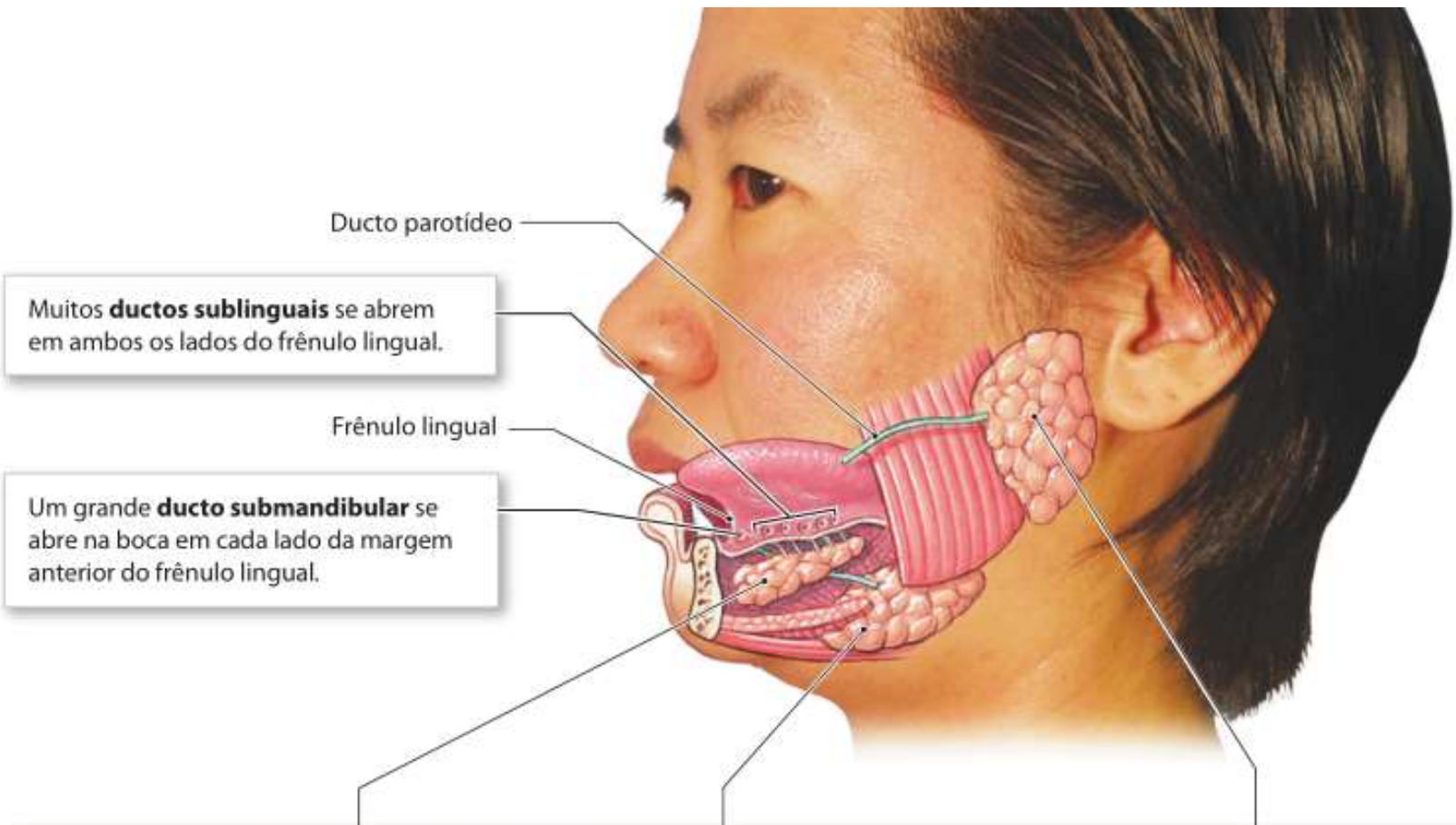
A saliva é um revestimento que forma uma cobertura sobre as mucosas bucais, protegendo-as de irritações mecânicas, térmicas e químicas, e da desidratação;

. A saliva também serve como lubrificante na formação do bolo alimentar durante a mastigação e sua deglutição, e também é importante durante a fonação;

. A propriedade lubrificante é conferida pela presença de **mucinas**, sintetizadas pelas *glândulas submandibulares*, *sublinguais* e *salivares menores*. As mucinas são glicoproteínas altamente viscoelásticas e adesivas, que conferem à saliva sua característica de viscosidade;

. Além disso, pelo fato de serem altamente hidrofílicas e reterem água, as mucinas têm a capacidade de manter as mucosas bucais hidratadas.

5 - Saliva: fluido e lubrificação

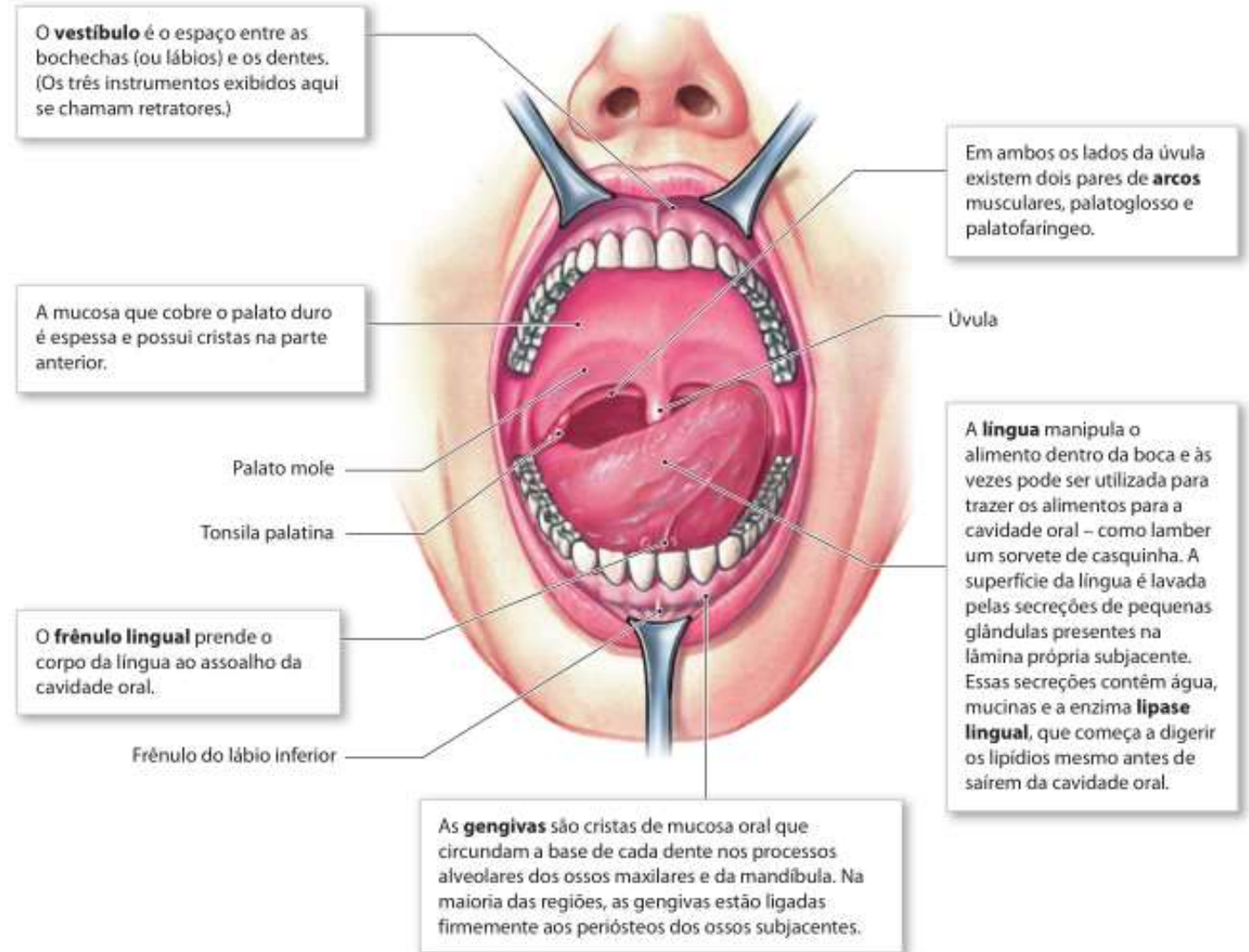


Legenda explicativa: o fluxo permanente de saliva lava as superfícies orais, ajudando a mantê-las limpas. Os tampões na saliva mantêm o pH da boca próximo de 7 e impedem o acúmulo de ácidos produzidos pelas bactérias. Além disso, a saliva contém anticorpos que ajudam a controlar as populações das bactérias orais.

Glândulas salivares		
As glândulas salivares sublinguais secretam muco que age como um tampão ou lubrificante.	As glândulas salivares submandibulares secretam uma mistura de tampões, muco e amilase salivar , uma enzima que decompõe amido (carboidrato complexo). As células glandulares também transportam anticorpos para a saliva, a fim de proteger contra os patógenos existentes nos alimentos.	As grandes glândulas salivares parótidas secretam saliva contendo grande quantidade de amilase salivar. As secreções de cada glândula parótida drenam no ducto parotídeo que se abre no vestibulo da boca, no nível do segundo molar superior.

Legenda explicativa: o revestimento que cobre as mucosas orais é composto por proteínas salivares, como **mucinas, cistatinas, imunoglobulina A (IgA), amilase e estaterina**. Essas proteínas protegem o epitélio oral contra a invasão e colonização de microrganismos patogênicos, especialmente do fungo *Candida albicans*, que leva ao desenvolvimento de candidíase.

2 A visualização anterior da cavidade oral mostra outros detalhes que não são visíveis no corte sagital à esquerda.



5 - Saliva: fluido e lubrificação

Mucinas são glicoproteínas, agentes protetores de mucosas e potenciais moléculas de adesão para microrganismo. A bactéria *H. pylori* coloniza o muco gástrico e adere-se ao epitélio por meio de adesinas que reconhecem receptores nas células superficiais.

A função da estaterina é a inibição primária e a secundária da precipitação dos sais de fosfato de cálcio, da solução supersaturada da saliva bucal e de glândulas salivares.

A função fluido/lubrificação da saliva pode se alterar em pacientes com hipossalivação, aumentando sua suscetibilidade a infecções recorrentes, como a candidíase. Além disso, esses pacientes apresentam dificuldade para mastigar, deglutir, falar e reter próteses totais.

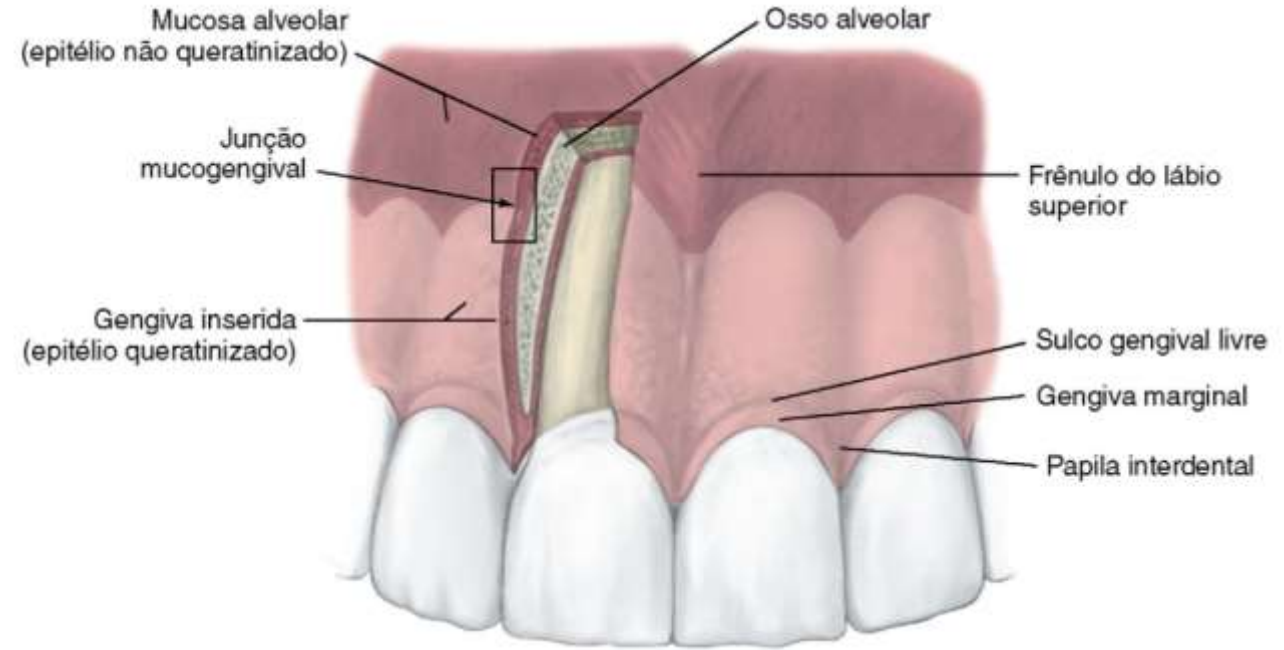
5 - Saliva: fluido e lubrificação

Cavidade oral

A **doença periodontal**, a causa mais comum da perda de dentes, ocorre quando se forma uma placa bacteriana entre as gengivas e os dentes. A atividade bacteriana pode causar **gengivite** (exibida aqui), cáries dentárias e, por fim, a ruptura do ligamento periodontal e do osso circundante.



Doença periodontal



Saliva: digestão e paladar

6 - Saliva: digestão e paladar

- A saliva tem a função de dissolver os flavorizantes dos alimentos, possibilitando que eles entrem em contato com as papilas gustativas na língua, no palato mole, nas epiglotes, na nasofaringe e no esôfago, aguçando o paladar e permitindo diferenciar os diferentes sabores dos alimentos;
- Além disso, a composição hipotônica da saliva (concentração de sódio e cloreto menor que a do plasma) permite a identificação do sabor salgado, já que as papilas gustativas que reconhecem esse sabor têm receptores específicos para esses íons;
- Por outro lado, a concentração de glicose, bicarbonato e ureia na saliva é também menor do que a do plasma, permitindo o reconhecimento dos sabores doce, azedo e amargo pelas papilas gustativas;

6 - Saliva: digestão e paladar

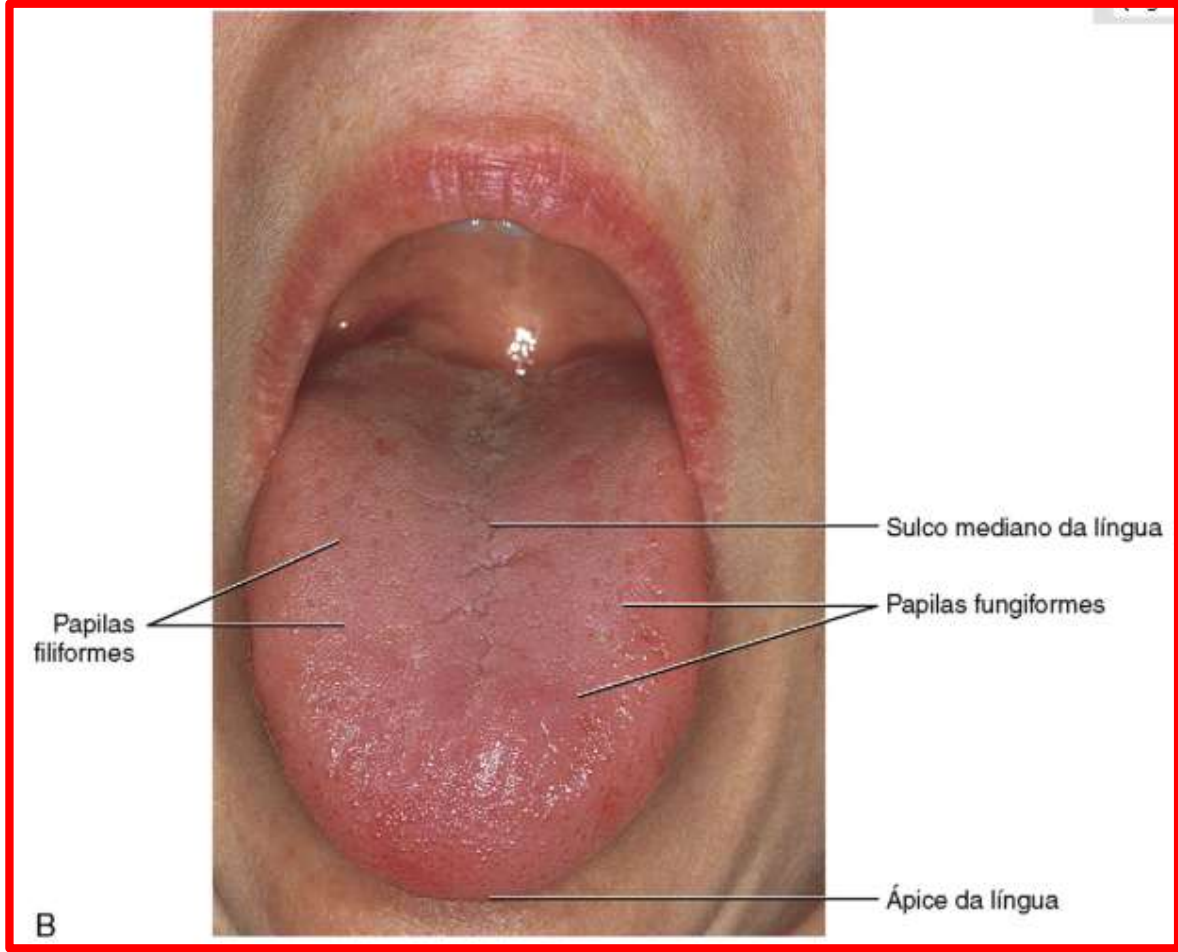
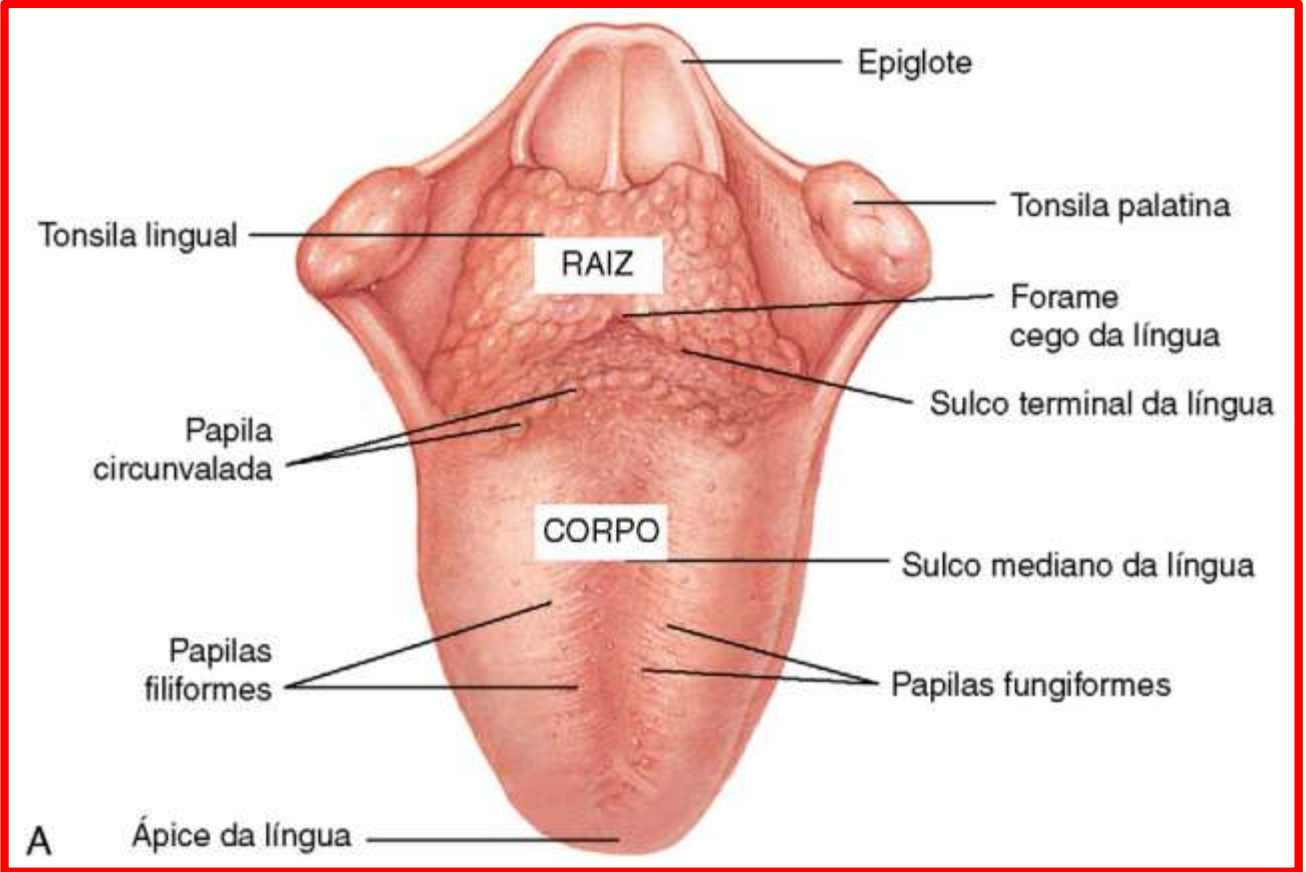


Figura 08 - Dorso da língua com indicação dos pontos anatômicos de referência, A e B. (De Fehrenbach MJ, Herring SW: Illustrated Anatomy of the Head and Neck, ed 3, WB Saunders, Philadelphia, 2007.)

6 - Saliva: digestão e paladar

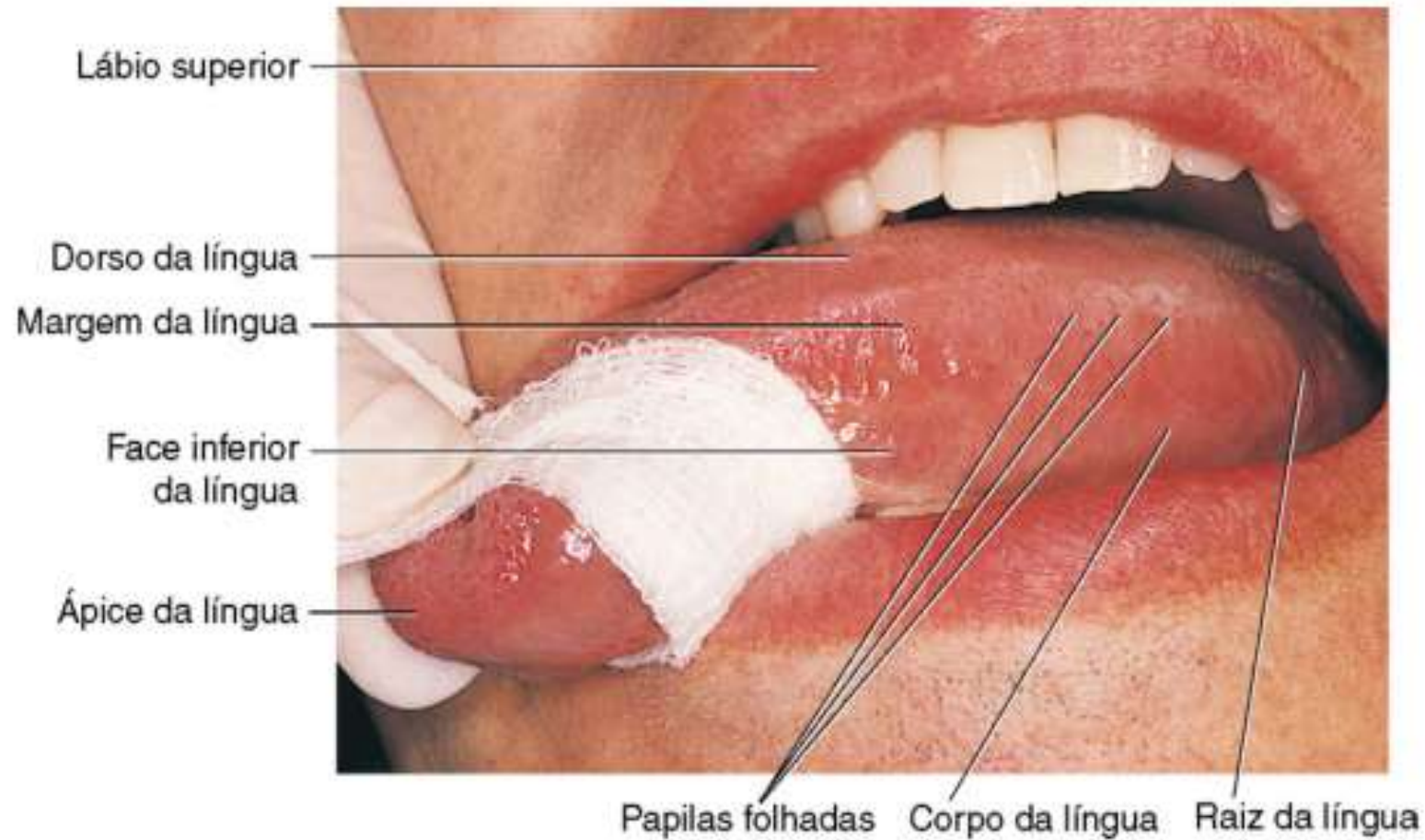


Figura 09 - Margem da língua com indicação dos pontos anatômicos de referência. (De Fehrenbach MJ, Herring SW: Illustrated Anatomy of the Head and Neck, ed 3, WB Saunders, Philadelphia, 2007.)

6 - Saliva: digestão e paladar

- Os pontos avermelhados em forma de pequenos cogumelos no dorso da língua são as **papilas fungiformes**. Ainda no dorso da língua, em situação mais posterior e mais difícil de ser detectado clinicamente, há um **sulco em forma de V invertido, o sulco terminal da língua, que separa a raiz do corpo da língua, demarcando uma linha de fusão tecidual formada durante o desenvolvimento da língua.**

- Dez a 14 papilas linguais em forma de grandes cogumelos, as papilas circunvaladas, estão alinhadas anteriormente ao sulco terminal no dorso da língua.

- No vértice do sulco terminal, voltado para a faringe, há uma pequena depressão, o forame cego da língua. Ainda mais posteriormente, na superfície dorsal da raiz da língua há uma massa irregular de tecido linfático, a tonsila lingual.

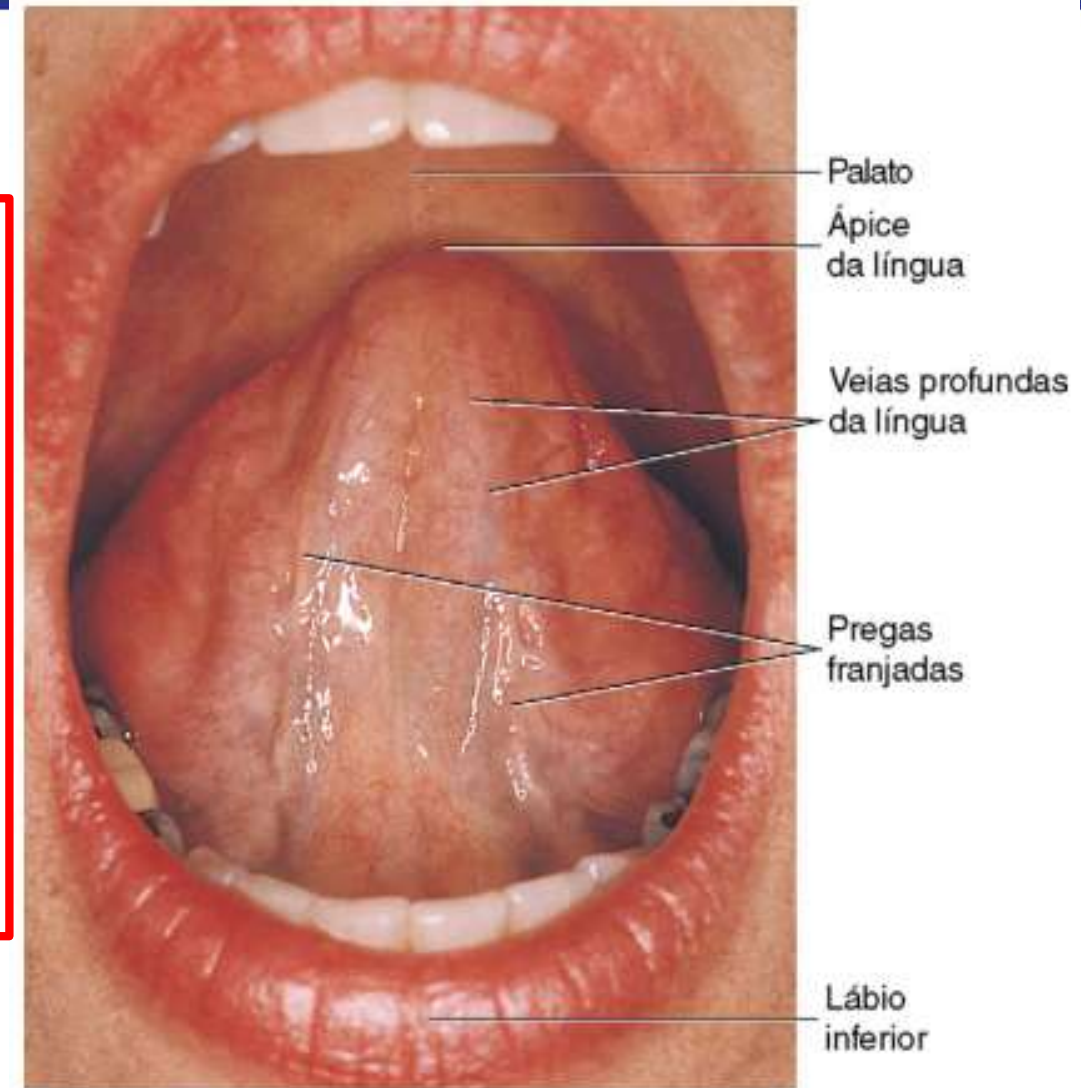


Figura 10 - Face inferior da língua com indicação de seus pontos anatômicos de referência. (Reproduzido de Fehrenbach MJ, Herring SW: Illustrated Anatomy of the Head and Neck, ed 3, WB Saunders, Philadelphia, 2007.)

6 - Saliva: digestão e paladar

IMPORTANTE: A dissolução dos alimentos também promove o início do processo de digestão pela ação da amilase salivar (α -amilase), uma enzima produzida principalmente pelas glândulas parótidas. A α -amilase hidrolisa o amido e o transforma em maltose, maltotriose e dextrinas, iniciando na boca o metabolismo desse carboidrato. Entretanto, o tempo durante o qual o bolo alimentar permanece na boca é muito curto, e, uma vez que ele seja deglutido, a α -amilase é inativada pelo suco gástrico. Desse modo, a hidrólise do amido é completada no duodeno pela ação da amilase pancreática.

OBSERVAÇÃO: Clinicamente, a função de sensação do paladar pode se alterar em pacientes com síndrome de Sjögren ou que recebem radioterapia de cabeça e pescoço, os quais têm fluxo salivar diminuído (hipossalivação) e ressecamento da mucosa bucal, levando a dano das papilas gustativas e alterações na percepção do gosto.

A **Síndrome de Sjögren** é uma doença autoimune crônica que afeta as glândulas produtoras de lágrimas e saliva, causando secura dos olhos e da boca. Além disso, a síndrome pode acometer outros órgãos como as articulações, a pele, os pulmões, os rins e o sistema nervoso.



7 - Saliva: ação antimicrobiana

- As funções antimicrobiana e de aglutinação bacteriana são específicas das proteínas salivares descritas no QUADRO 4.3;
- Em vez de eliminarem totalmente os microrganismos na cavidade bucal, as proteínas com função antimicrobiana evitam o **supercrescimento de alguns microrganismos**, mantendo o equilíbrio entre as espécies patogênicas e não patogênicas que compõem a microbiota bucal;
- Entretanto, o balanço pode se alterar sob condições apropriadas para o desenvolvimento de doenças bucais associadas a microrganismos, como **cárie**, **doença periodontal** e **candidíase**. Além disso, também é controlada a disseminação dos microrganismos bucais que poderiam causar infecções sistêmicas.

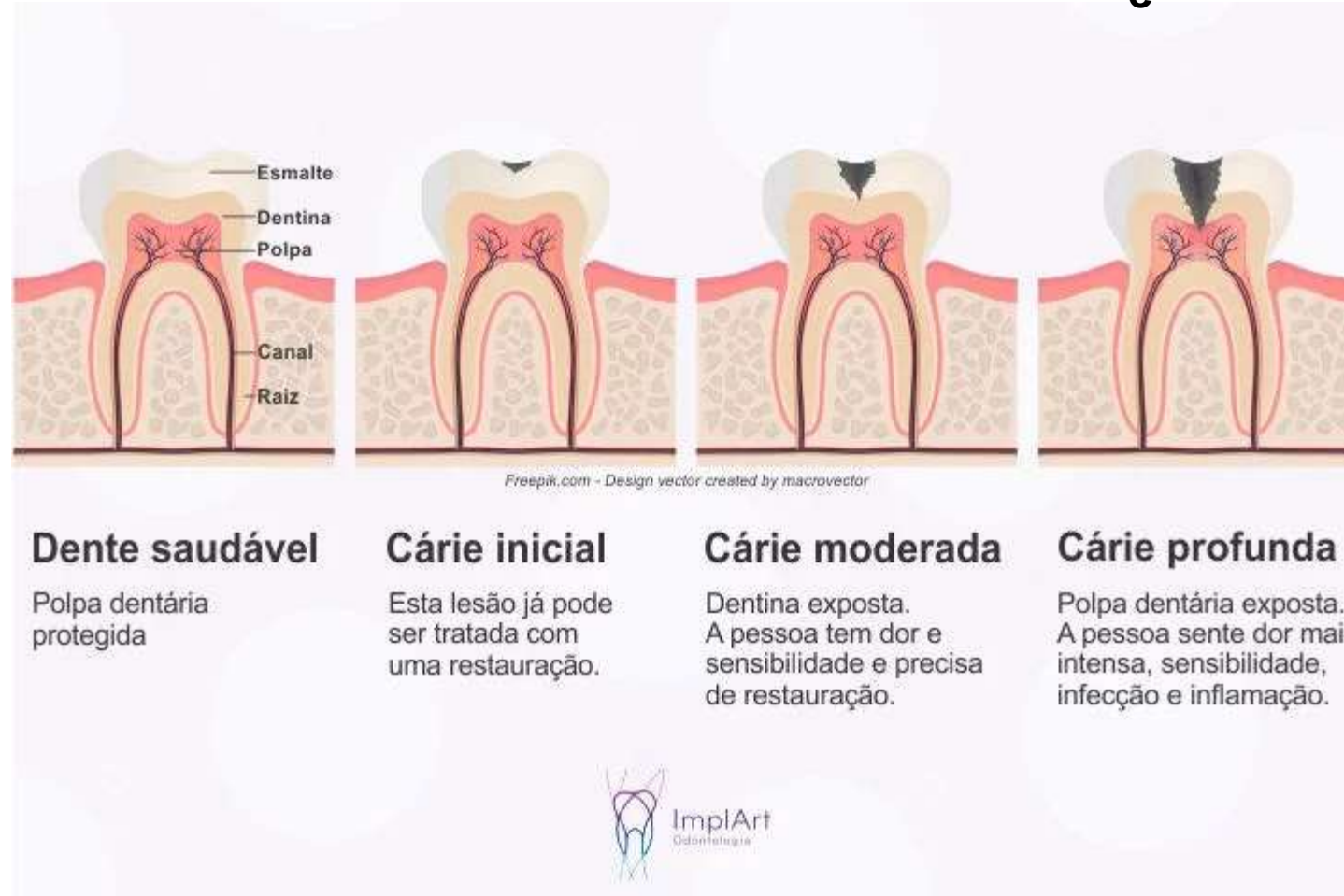
QUADRO 4.3 – Proteínas salivares com funções antimicrobianas

Proteína	Alvo principal/função
Proteínas não imunológicas	
Lisozima	Função antibacteriana (bactérias Gram-positivas, <i>Candida albicans</i>)
Lactoferrina	Funções antibacteriana, antifúngica e antiviral
Peroxidases	Funções antimicrobiana e de degradação do peróxido de hidrogênio
Cistatina	Funções antiviral e inibidora de proteases
Histatina	Funções antifúngica e antibacteriana
Mucinas	Aglutinação e agregação bacteriana
Glicoproteínas	Aglutinação e agregação bacteriana
Proteínas imunoglobulinas	
IgA secretória	Inibição da adesão bacteriana
IgG	Promoção da fagocitose
IgM	Promoção da fagocitose

Fonte: Bardow e Vissink⁴ e Edgar e colaboradores.⁵

cárie

e



doença periodontal



Legenda explicativa: a doença periodontal é uma inflamação dos tecidos que suportam os dentes, ocasionada pelo acúmulo duradouro de biofilme dental abaixo da gengiva. Em casos mais leves, é caracterizada clinicamente pela inflamação da gengiva, podendo resultar em sangramento.

candidíase



Legenda explicativa: a candidíase é uma infecção causada por uma levedura (um tipo de fungo) e é muito comum, acometendo mais de 2 milhões de pessoas no Brasil todos os anos. A condição pode causar sintomas característicos que necessitam de diagnóstico para o direcionamento adequado do tratamento a ser seguido.

8 - Saliva: ação da lisozima

A lisozima está presente na saliva total, sendo secretada pelas glândulas salivares maiores e menores. O fluido gengival e os leucócitos salivares também são fontes de lisozima.

- Ela age na parede celular das bactérias Gram-positivas, degradando a camada de peptidoglicanos. Esses peptidoglicanos são compostos de ácido N-acetilmurâmico e N-acetil-glucosamina unidos por ligações glicosídicas $\beta(1-4)$. Essa proteína tem atividade muramidase, que lhe confere a capacidade de hidrolisar a ligação $\beta(1-4)$, provocando lise celular.

9 - Saliva: ação da lactoferrina

LACTOFERRINA

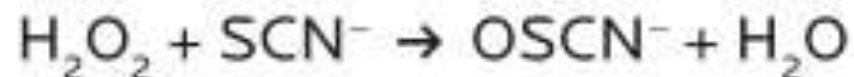
- A lactoferrina é secretada pelas glândulas salivares maiores e menores e pelos leucócitos salivares;
- Tem atividade quelante de ferro (Fe^{3+}), um íon essencial para o metabolismo de bactérias, fungos e vírus, inibindo assim a atividade metabólica desses microrganismos patogênicos;
- Além disso, essa proteína inibe a aderência de *Streptococcus mutans*, um dos microrganismos mais cariogênicos no biofilme dental, à película adquirida do esmalte.

10 - Saliva: ação das peroxidases

PEROXIDASES

Na saliva existem dois tipos de peroxidases: a **peroxidase salivar**, *secretada pelas glândulas parótidas e submandibulares*, e a **mieloperoxidase**, *derivada do fluido gengival*. Essas enzimas têm funções antimicrobiana e de proteção;

- Elas utilizam o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) produzido pelas bactérias aeróbias e o tiocianato (SCN^-) da saliva para produzir um composto antimicrobiano mais potente do que o H_2O_2 , o **hipotiocianato ($OSCN^-$)**, de acordo com a seguinte reação:



10 - Saliva: ação das peroxidases

- O OSCN^- tem atividade antimicrobiana contra bactérias aeróbias e anaeróbias e contra vírus;
- A **mieloperoxidase** tem a capacidade de produzir na gengiva inflamada outro composto antimicrobiano, o hipoclorito (OCl^-), com efeito contra anaeróbios orais, além de induzir dano tissular;
- A função protetora das peroxidases está relacionada com a eliminação do H_2O_2 do meio bucal, evitando o possível efeito tóxico desse composto sobre as proteínas salivares e as células do hospedeiro;
- Por outro lado, altas concentrações de OSCN^- levam à diminuição da produção de ácidos no biofilme dental pelo metabolismo de carboidratos;
- Produtos de higiene bucal com base no princípio da propriedade das peroxidases salivares têm sido desenvolvidos e estão no mercado, mas não há evidência da sua relevância clínica.

QUADRO 4.3 – Proteínas salivares com funções antimicrobianas

Proteína	Alvo principal/função
Proteínas não imunológicas	
Lisozima	Função antibacteriana (bactérias Gram-positivas, <i>Candida albicans</i>)
Lactoferrina	Funções antibacteriana, antifúngica e antiviral
Peroxidases	Funções antimicrobiana e de degradação do peróxido de hidrogênio
Cistatina	Funções antiviral e inibidora de proteases
Histatina	Funções antifúngica e antibacteriana
Mucinas	Aglutinação e agregação bacteriana
Glicoproteínas	Aglutinação e agregação bacteriana
Proteínas imunoglobulinas	
IgA secretória	Inibição da adesão bacteriana
IgG	Promoção da fagocitose
IgM	Promoção da fagocitose

Fonte: Bardow e Vissink⁴ e Edgar e colaboradores.⁵

CISTATINA

As **cistatinas** *inibem proteases de origem bacteriana e aquelas produzidas por leucócitos salivares*, inibindo assim a proteólise indesejada das proteínas salivares. Com a inibição da proteólise, não haverá aminoácidos disponíveis para a síntese de proteínas pelos microrganismos, sendo esse o principal efeito antimicrobiano das cistatinas.

HISTATINA

- As glândulas parótidas e submandibulares secretam também as histatinas.
- Existem três tipos de histatinas: 1, 3 e 5.
- Uma de suas funções antimicrobianas é a inibição da aderência de *Streptococcus mutans* à película adquirida do esmalte.
- Já a histatina 3 tem propriedades antifúngicas, inibindo o crescimento de *Candida albicans*, o patógeno responsável pela candidíase oral.
- Com base nesse conhecimento, produtos para reabilitação bucal ou para higiene bucal têm sido desenvolvidos, mas resultados de evidência de efeito ainda são carentes.

GLICOPROTEÍNAS SALIVARES

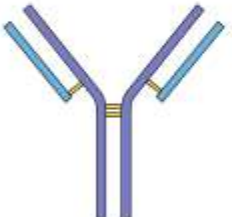
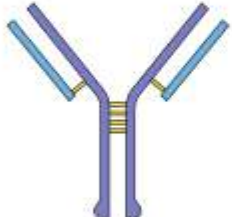
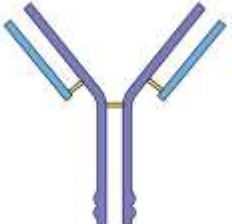
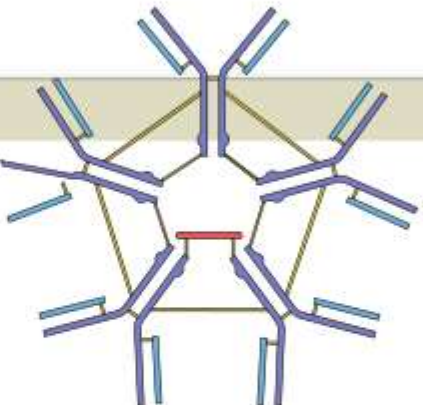
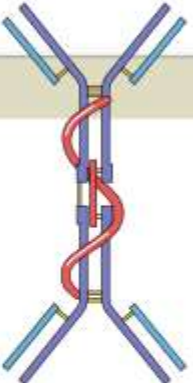
Outra função antibacteriana da saliva é a aglutinação de bactérias. Essa função é desempenhada pelas glicoproteínas salivares, como mucinas e aglutininas salivares de alto peso molecular. Ao agregarem microrganismos não aderidos às superfícies bucais, essas proteínas conseguem reduzir a quantidade de microrganismos na cavidade bucal, já que eles são removidos mais facilmente pela deglutição.

IMUNOGLOBULINAS

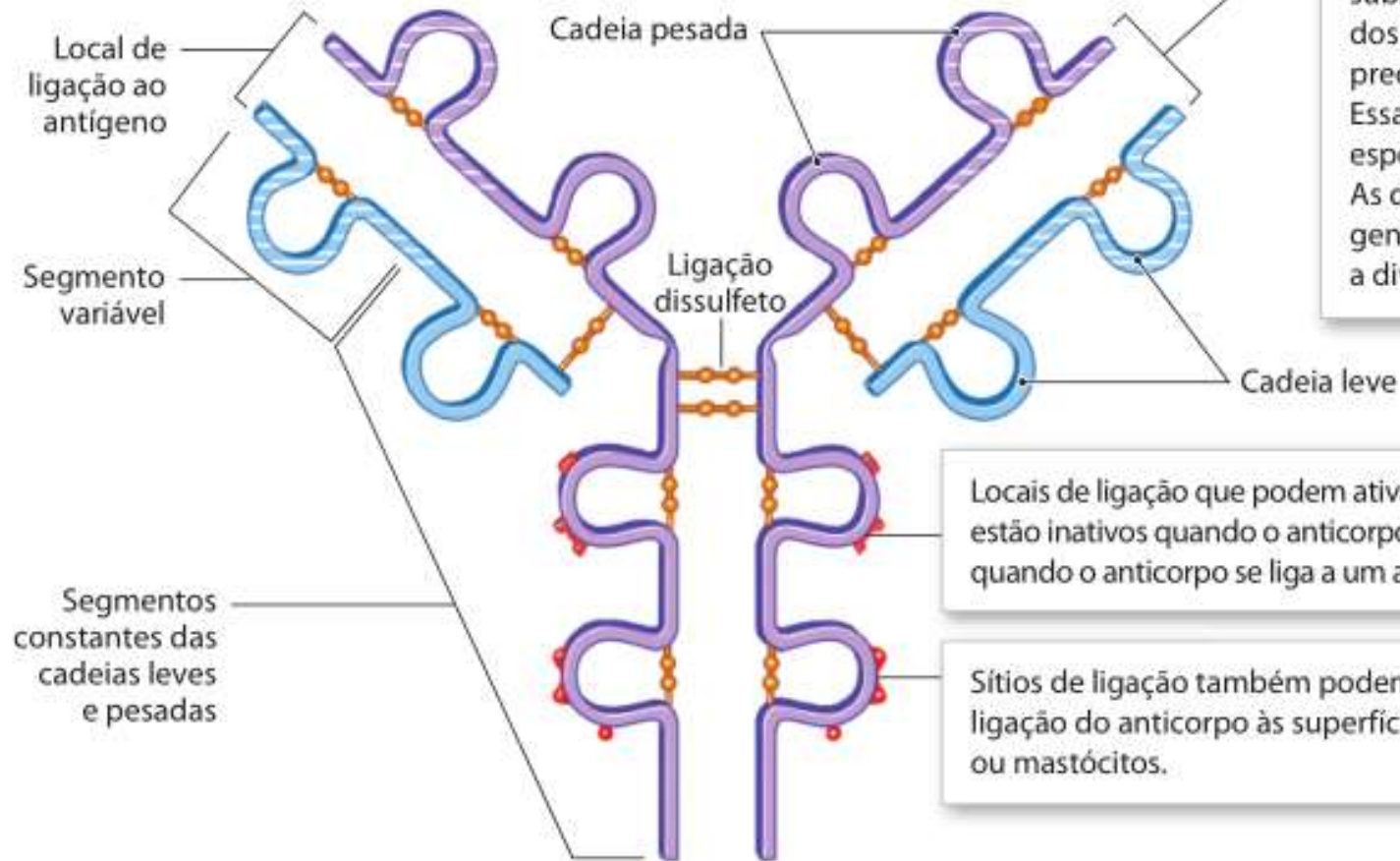
As imunoglobulinas são anticorpos gerados pelo sistema imunológico das mucosas. Esses anticorpos são específicos contra os microrganismos que compõem a microbiota oral, além de outros que ingressam no corpo humano por meio da boca.

Os linfócitos B precursores de IgA são produzidos no tecido linfático associado ao intestino, de onde migram para o tecido conectivo das glândulas salivares após receberem um estímulo antigênico.

4 Existem cinco classes diferentes de anticorpos ou **imunoglobulinas (Igs)**. As classes são determinadas pelas diferenças na estrutura dos segmentos constantes da cadeia pesada e, por isso, não têm nenhum efeito sobre a especificidade do anticorpo, o que é determinado pelos seus locais de ligação ao antígeno.

Classes de anticorpos				
				
<p>Os anticorpos IgG são responsáveis pela resistência a muitos vírus, bactérias e toxinas bacterianas. Respondem por 80% de todos os anticorpos.</p>	<p>O IgE fixa-se aos basófilos e aos mastócitos, liberando histamina e estimulando a inflamação.</p>	<p>O IgD é uma molécula individual localizada nas superfícies dos linfócitos B, podendo ligar-se a antígenos no fluido extracelular. Essa ligação desempenha papel importante na sensibilização do linfócito B.</p>	<p>O IgM é a primeira classe de anticorpos secretados depois que um antígeno é reconhecido. A concentração de IgM diminui à medida que a produção de IgG aumenta. Os anticorpos anti-A e anti-B, responsáveis pela aglutinação de tipos sanguíneos incompatíveis, são anticorpos IgM.</p>	<p>O IgA é encontrado principalmente nas secreções glandulares, como muco, lágrimas, saliva e o sêmen. Esses anticorpos atacam patógenos antes que eles tenham acesso ao interior dos tecidos.</p>

1 Uma molécula de anticorpo é constituída por dois pares paralelos de cadeias polipeptídicas: um par de **cadeias pesadas** e um par de **cadeias leves**. Cada cadeia contém **segmentos constantes** e **segmentos variáveis**. Os segmentos constantes das cadeias pesadas formam a base da molécula do anticorpo.



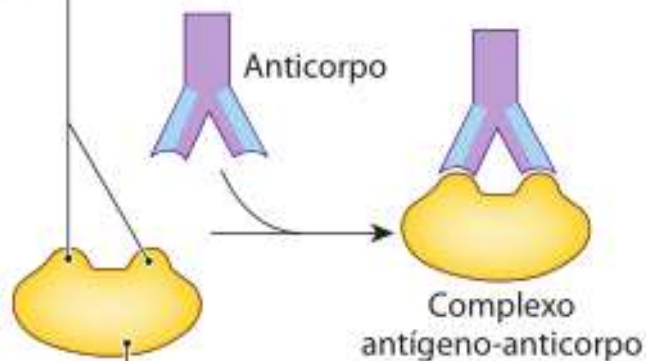
As extremidades livres dos dois segmentos variáveis da molécula do anticorpo formam os **locais de ligação ao antígeno**. Esses locais podem interagir com um antígeno, da mesma forma que o local ativo da enzima interage com uma molécula de substrato. Pequenas diferenças na estrutura dos segmentos variáveis afetam a forma precisa do local de ligação com o antígeno. Essas diferenças resultam em anticorpos específicos para diferentes antígenos. As distinções resultam de rearranjos genéticos que ocorrem durante a produção, a divisão e a diferenciação dos linfócitos B.

Locais de ligação que podem ativar o sistema do complemento estão inativos quando o anticorpo é secretado, mas ficam ativos quando o anticorpo se liga a um antígeno.

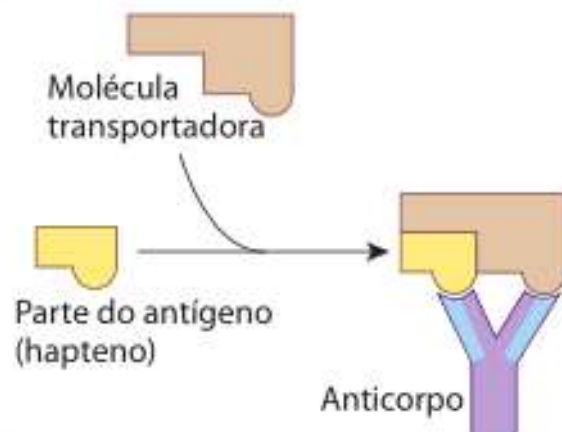
Sítios de ligação também podem estar presentes para a ligação do anticorpo às superfícies de macrófagos, basófilos ou mastócitos.

2 Quando uma molécula de anticorpo se liga à molécula de antígeno específica, forma-se o **complexo antígeno-anticorpo**.

1 Os anticorpos não se ligam a todo o antígeno, mas a partes específicas de sua superfície exposta – regiões denominadas **determinantes antigênicos** ou **epítope**.

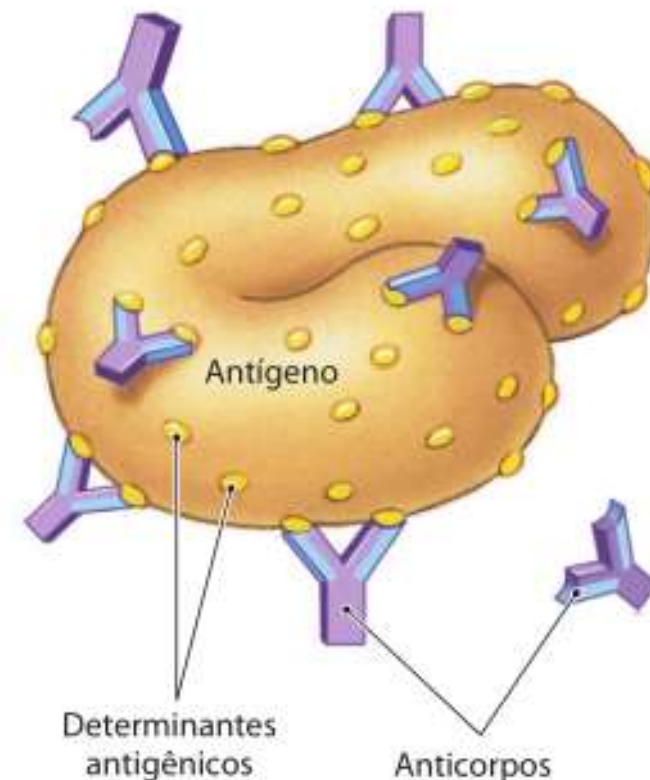


2 **Antígeno completo** é um antígeno com pelo menos dois determinantes antigênicos, um para cada um dos sítios de ligação antigênica de uma molécula do anticorpo.



3 O **antígeno parcial**, ou hapteno, não necessariamente ativa os linfócitos B. Contudo, os haptenos podem ficar ligados a moléculas transportadoras, formando combinações que podem funcionar como antígenos completos. Os anticorpos produzidos irão atacar o hapteno e a molécula transportadora. Se a molécula transportadora está normalmente presente nos tecidos, os anticorpos podem atacar e destruir as células normais. Essa é a base para a reação a várias drogas, como a alergia à penicilina.

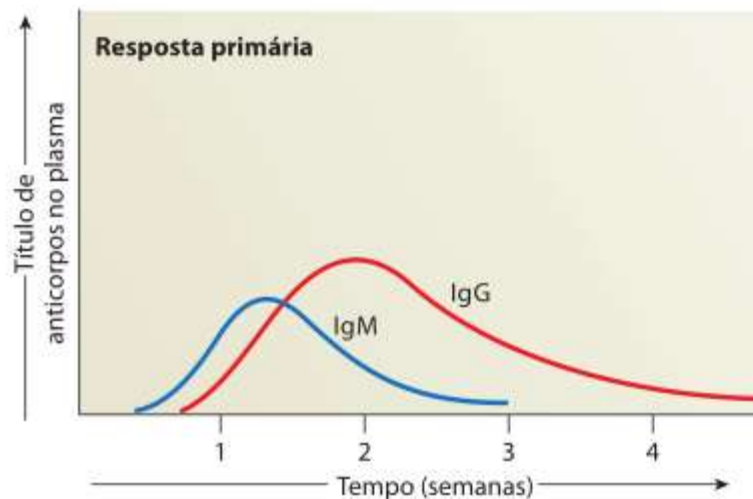
3 A superfície exposta de algo tão grande como uma bactéria contém milhões de determinantes antigênicos e pode ficar recoberta por anticorpos, que, eventualmente, destruirão a bactéria.



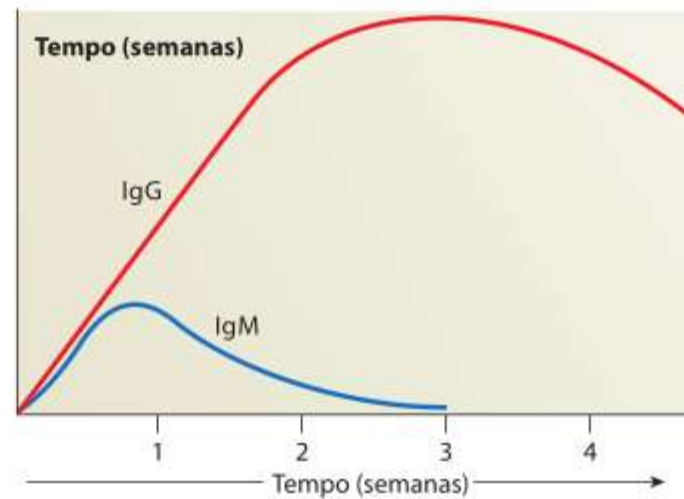
IMUNOGLOBULINAS

- Nas glândulas salivares, os linfócitos B precursores de IgA são diferenciados em células plasmáticas produtoras de IgA. Para serem secretadas na saliva, a IgA precisa ser transportada através das células epiteliais;
- Essas células sintetizam o componente secretório, uma glicoproteína que é ligada à IgA para estabilizá-la estruturalmente, protegê-la da proteólise e facilitar a ligação entre os anticorpos e outras proteínas do hospedeiro e das bactérias;
- Assim, as principais imunoglobulinas na saliva (IgA) são secretadas junto com o componente secretório, e por isso são denominadas IgA secretórias (sIgA);
- A saliva total contém também IgG e IgM derivadas do plasma e secretadas pelo fluido gengival. Com base nesse conhecimento, vacinas ativas e passivas têm sido idealizadas para o controle das doenças bucais, mas ainda sem evidência da sua importância em termos de saúde.

5 A resposta inicial à exposição a um antígeno é chamada de resposta primária. A **resposta primária** leva tempo para se desenvolver, porque o antígeno deve ativar os linfócitos B específicos, que devem então se diferenciar em plasmócitos secretores de anticorpos. Durante a resposta primária, o **título de anticorpos**, ou concentração de anticorpos no plasma, não atinge o seu máximo até uma ou duas semanas após a exposição inicial. Se o indivíduo não está mais exposto ao antígeno, o título de anticorpos começa a cair.



6 Quando um antígeno é encontrado uma segunda vez, ele aciona uma **resposta secundária**, que é mais ampla e dura mais tempo. Durante a resposta secundária, os títulos de anticorpos aumentam mais rapidamente e atingem níveis muitas vezes mais altos que na resposta primária. Isso reflete a presença de grande número de células de memória, que já estão preparadas para esse antígeno. Essas células B de memória respondem imediatamente, muito mais rápido que as células B estimuladas durante a exposição inicial. A resposta secundária pode aparecer mesmo que a segunda exposição ocorra anos depois da primeira, porque as células de memória podem sobreviver durante vinte anos ou mais.



LIMPEZA E AÇÃO TAMPONANTE

(este assunto já foi plenamente discutido na AULA 02)

- A função de limpeza é determinada pela presença constante de saliva na boca, formando uma película. A saliva é produzida continuamente, e aproximadamente a cada 150 segundos ela é instintivamente deglutida;
- Assim, normalmente a boca mantém um volume de 1 mL de saliva, distribuído por uma área média de superfície dental e de mucosa de 200 cm²;
- Já esse volume se distribui sobre os dentes e a mucosa na forma de uma película, ou filme salivar (espessura em torno de 0,1 mm), o qual se movimenta continuamente.

OBS: próximo à saída das glândulas salivares maiores, como na região vestibular dos molares superiores e lingual dos incisivos inferiores, o fluxo salivar é mais rápido, chegando a uma velocidade de movimentação da película salivar da ordem de 8 mm por minuto. Em regiões distantes da saída das glândulas salivares, essa velocidade chega a ser 10 vezes menor, em torno de 0,8 mm por minuto.



- As implicações clínicas das variações da velocidade de movimentação do filme salivar estão **relacionadas com as diferenças na prevalência de cárie em diferentes regiões da boca e na formação de cálculo dental**. Assim, nos dentes próximos à saída das glândulas salivares maiores, o índice de cárie é sempre menor; por outro lado, aumenta a chance de formação de cálculo dental.

O cálculo dentário surge do enrijecimento de uma placa bacteriana previamente existente dentro da boca, criando uma camada rígida e porosa sobre o dente. Essa camada atrapalha a higiene bucal, criando um ambiente propício para bactérias.



O cálculo dentário surge do enrijecimento de uma placa bacteriana previamente existente dentro da boca, criando uma camada rígida e porosa sobre o dente. Essa camada atrapalha a higiene bucal, criando um ambiente propício para bactérias.





Figura 20 - Criança apresentando lesões de cárie nos dentes anteriores superiores e ausência nos inferiores.

Fonte: Foto gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Fernando Borba de Araújo da FO/UFRGS.

OBS. A cárie progride mais rapidamente nos dentes e suas faces nos quais o acesso à saliva é mais lento. Isso pode ser agravado por alguns hábitos dietéticos que adicionalmente restringem o acesso salivar, como é o caso do uso de mamadeira – *essa sucção promove a redução do volume de saliva na região dos dentes anteriores superiores, pela pressão negativa gerada*. Com isso, esses são os primeiros dentes acometidos pela cárie de estabelecimento precoce em crianças (FIG. 20), que ocorre principalmente devido ao hábito de adicionar açúcar ou produtos açucarados ao conteúdo das mamadeiras.

TABELA 4.3 – Remineralização de lesões de cárie mediante exposição à saliva *in vitro* (saliva artificial) e *in situ* (na boca), em associação com dentifrício fluoretado ou não fluoretado

Dentifrício	% Remineralização		
	<i>In vitro</i> *	<i>In vitro</i> **	<i>In situ</i> ***
Não fluoretado	15	40	42
Fluoretado (NaF/sílica)	36	54	73

* Maia e colaboradores.⁸

**Paes Leme e colaboradores.⁹

***Nobre dos Santos e colaboradores.¹⁰

SALIVA COMO MARCADOR SANGUÍNEO E FERRAMENTA DE DIAGNÓSTICO

11 - SALIVA COMO MARCADOR SANGUÍNEO E FERRAMENTA DE DIAGNÓSTICO

- A saliva é considerada um importante biomarcador para o diagnóstico precoce de doenças que podem afetar drasticamente a qualidade de vida das pessoas se detectadas tardiamente;
- A utilidade da saliva como biomarcador reside no fato de que alterações no material genético (DNA e RNA) e nas proteínas desse fluido podem refletir o estado fisiológico da pessoa. As principais vantagens do uso da saliva como ferramenta de diagnóstico são as seguintes, entre outras:
 - Baixo custo.
 - Exatidão.
 - Eficácia.
 - Facilidade para obter uma ou várias amostras sem induzir desconforto para o paciente.
 - Risco mínimo de contaminação cruzada.
 - Utilidade para detecção de doenças em crianças, adultos e idosos.

11 - SALIVA COMO MARCADOR SANGUÍNEO E FERRAMENTA DE DIAGNÓSTICO

IMPORTANTE - a composição da saliva reflete a composição do sangue. Todas as substâncias presentes no plasma (glicose, hormônios, anticorpos, proteínas, metabólitos, drogas, etc.) são encontradas na saliva, mas em concentração 100 vezes menor. Os componentes plasmáticos chegam à saliva devido aos processos de difusão passiva, transporte ativo e filtração extracelular. A técnica de biologia molecular mais abrangente para a análise dos biomarcadores salivares relacionados com determinada doença é a proteômica. Essa técnica permite a análise da composição total de proteínas e peptídeos da saliva, facilitando a rápida detecção de biomarcadores, como, por exemplo, aqueles relacionados com a síndrome de Sjögren e o diabetes.

Outras doenças que podem ser diagnosticadas precocemente por meio da análise de biomarcadores salivares são:

- Fibrose cística.
- Doenças cardiovasculares (arteriosclerose, infarto agudo do miocárdio).
- Presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- Carcinoma de células escamosas bucais.
- Doença periodontal.

Término da aula.

Obrigado!

REFERÊNCIAS DESTA AULA

1. Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE). *Int Dent J.* 1992;42(4 Suppl 2):287-304;
2. Queiroz CS, Hayacibara MF, Tabchoury CP, Marcondes FK, Cury JA. Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(5):337-40;
3. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:18S-24S;
4. Bardow A, Vissink, J. Saliva and caries development. In: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM, editors. *Dental caries: the disease and its clinical management.* 3rd ed. Oxford: Blackwell; 2015. Cap. 6;
5. Edgar WM, Dawes C, O'Mullane DM. *Saliva and oral health.* 3rd ed. London: British Dental Association; 2004;
6. Dawes C. Salivary clearance and its effects on oral health. In: Edgar WM, Dawes C, O'Mullane DM. *Saliva and oral health.* 3rd ed. London: British Dental Association; 2004. Cap. 5;
7. Dawes C. Why does supragingival calculus form preferentially on the lingual surface of the 6 lower anterior teeth? *J Can Dent Assoc.* 2006;72(10):923-6.

08. Cury JA, Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? Braz Oral Res. 2009;23 Suppl 1:23-30.

09. Ericsson Y, Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. Caries Res. 1978;12 Suppl 1:94-102.

10. Frostell G. A colourimetric screening test for evaluation of the buffer capacity of saliva. Swed Dent J. 1980;4(3):81-6.

11. Wikner S, Nedlich U. A clinical evaluation of the ability of the Dentobuff method to estimate buffer capacity of saliva. Swed Dent J. 1985;9(2):45-7.

12. Ericsson Y. Clinical investigations of the salivary buffering action. Acta Odontol Scand. 1959;17(2):131-65.

Leituras recomendadas

. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. J Oral Microbiol. 2013;5.

. Dawes C, Pedersen AM, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Arch Oral Biol. 2015;60(6):863-74.

REFERÊNCIAS DESTA AULA

Leituras recomendadas

. Dawson RMC, Elliott DC, Elliott WH, Jones KM. Data for biochemical research. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1986;

Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM. Dental caries: the disease and its clinical management. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015;

. Mulroney SE, Myers AK. Netter, bases da fisiologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009;

. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kenelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper's illustrated biochemistry. 29th ed. New York: McGraw-Hill, 2012;

. Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 6th ed. New York: W. H. Freeman, c2013;

. Erosão dentária em paciente atleta: artigo de revisão - Rev. Bras. Odontol., Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 155-61, abr./jun. 2017.