

Vacinas anticárie: uma revisão do estágio atual

Lara Jansiski Motta
Unimes. Santos – SP [Brasil]
larajmotta@terra.com.br

Carolina Cardoso Guedes
UBC. Mogi das Cruzes – SP [Brasil]
carolina_guedes@uol.com.br

Sálua Haidar Reda
UBC. Mogi das Cruzes – SP [Brasil]
saluareda@msn.com

Sandra Kalil Bussadori
Uninove. São Paulo – SP [Brasil]
skb@osite.com.br

Kristianne Santos Porta Fernandes
Uninove. São Paulo – SP [Brasil]
kristianneporta@terra.com.br

Manoela Domingues Martins
Uninove. São Paulo – SP [Brasil]
mmartinss@ig.com.br

Atualmente, é grande o interesse dispensado ao estudo das vacinas anticárie que imunizam os indivíduos contra o *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). Este trabalho revisa a literatura em relação aos meios de imunização ativa e passiva contra a cárie dental e à busca de uma vacina efetiva na prevenção da doença, que atue seletivamente contra as cepas cariogênicas do *Streptococcus mutans* (*S. mutans*).

Palavras-chave: Cárie dentária. Prevenção. Vacinas.

1 Introdução

A cárie dental tem despertado o interesse dos pesquisadores do mundo inteiro. Nas últimas décadas, as pesquisas que tratam desse problema, derivadas dos estudos imunológicos e biomoleculares dos eventos envolvidos no processo cariioso, tiveram avanços significativos.

Considerada doença infecciosa, a cárie é caracterizada por uma desmineralização da estrutura dentária provocada por ácidos resultantes do metabolismo de microorganismos presentes na placa bacteriana. Apesar dos constantes avanços das pesquisas laboratorial e clínica, dos materiais e da dentística restauradora, o enfoque preventivo da cárie nunca perdeu sua atratividade.

Desde o desenvolvimento de novos produtos de higiene bucal de ação mecânica (escovas e fios dentais) e química (pastas e enxaguatórios) até o emprego de métodos de prevenção populacional (fluoretação da água ou do sal), os métodos preventivos sempre visaram um alvo: a placa bacteriana – um biofilme composto de diversas espécies de microorganismos e não apenas de algumas bactérias como os fungos –, impossível de eliminar.

O *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) foi isolado pela primeira vez de uma lesão cariiosa por Clark, em 1924; entretanto, não foi dada a devida importância à descoberta, até que Loesche, 40 anos depois, comprovou que o *S. mutans* seria o principal agente etiológico da cárie (apud MICHALEK; CHILDERS, 1990). Identificado como capaz de aderir ao filme salivar, produzir matriz de dextrano e secretar ácidos como metabólitos, tem despertado o interesse de muitos pesquisadores em aumentar a imunidade natural por meio das vacinas anticárie (BAYONA-GONZÁLEZ; LOPEZ-CAMARA; GOMEZ-CASTELLANOS, 1990).

De forma simplificada, a patogênese da cárie começaria por um estágio independente de sacarose, com a ligação do *S. mutans* às glicoproteínas da película de saliva que cobre a

superfície do dente; o segundo estágio, sacarose-dependente, seria de adesão ao dente e a outras bactérias, e o terceiro, de desmineralização do dente pelos metabólitos da placa bacteriana. Segundo Michalek e Childers (1990), o principal alvo das pesquisas é o mecanismo de aderência do *S. mutans*, que abrange desde as proteínas de membrana, o complexo de enzimas glicosiltransferase (GTF), até as proteínas ligadoras de glicanas.

Atualmente, três possibilidades vêm sendo investigadas nos estudos de vacina contra cárie: 1) indução do sistema imune comum da mucosa; 2) indução do sistema imunológico sistêmico, e 3) imunização passiva com aplicação tópica de anticorpos na superfície do dente (BALAKRISHNAN; SIMMONDS; TAGG JUNIOR, 2000).

A indução do sistema imune comum da mucosa por meio da imunização bucal estimula a produção de imunoglobulina A (IgA), específica a todas as secreções, incluindo a saliva, enquanto a imunização sistêmica por injeção intramuscular ou subcutânea induz somente anticorpos séricos.

A maioria dos estudos, até a presente data, examinou a resposta imune após a imunização bucal e a indução subsequente do sistema imune comum da mucosa. Essa abordagem tem como benefício a indução de anticorpos somente na saliva, não no soro, que mantém íntimo contato com o *S. mutans* na superfície do esmalte. Já a imunização sistêmica induz os anticorpos séricos que poderiam alcançar a superfície dentária, somente via exsudato, pelo fluido gengival crevicular, e que talvez não se estendam, significativamente, ao longo da margem gengival.

2 Revisão de literatura

Em 1984, Wilton revisou as evidências e o mecanismo de resposta imune à cárie em pesquisas com vacinas. Experimentos com a imunização intravenosa ou subcutânea estimularam respostas com imunoglobulina G

(IgG) e imunoglobulina M (IgM), o que não ocorreu em relação à IgA salivar, cuja resposta foi insuficiente ou nula. Não obstante, houve proteção contra cáries em experimentos com animais. Na maioria das experiências, a administração oral desencadeou pequenos aumentos na secreção de IgA salivar, mas não o suficiente para proteger, satisfatoriamente, contra as cáries.

Gombos, Serpico e Gaeta (1980) verificaram os principais grupos de pesquisa voltados para a busca de uma vacina anticárie, citando quatro importantes linhas de pesquisa: 1) tentativas de induzir a imunidade, por meio de injeção de bactérias inativadas, que resultaram em uma imunização duradoura e eficiente, sem reações cruzadas com o tecido cardíaco humano; 2) implantação bucal de cepas artificiais de *S. mutans*, inativadas ou não, ou de proteínas de superfície, que dão bons resultados em símios, assim como a imunização passiva com a produção de anticorpos monoclonais; 3) estudos com bactérias inativadas e extratos celulares ribossomais, que provocam o aumento da produção de IgA; 4) estudos com frações protéicas do *S. mutans*, que isolaram importantes antígenos. Entre as vias de administração, Gombos, Serpico e Gaeta (1980) deram preferência à via oral, alegando maior praticidade e segurança, e concluíram que a vacina seria um “auxiliar preventivo” em alguns locais, e uma “medida preventiva”, em outros.

Mosci e Marconi (1989) salientam a importância dada ao sistema imune mucoso, ao tecido linfóide presente nas tonsilas palatinas e nas glândulas salivares e à IgA específica. Eles consideram a IgA conveniente, não apenas por ser secretada na cavidade bucal e em razão de sua especificidade, mas também por ser capaz de aderir a superfície dentária à mucosa. Entre os estudos consultados, Mosci e Marconi (1989) ressaltam a importância da identificação das proteínas de superfície do *S. mutans* e das pesquisas, bem ou mal-sucedidas, sobre a imunização de animais por meio dessas proteínas, e justificam as dificuldades

na obtenção de uma vacina devido aos riscos envolvidos, além de apresentar, como opção, a imunização passiva.

Bayona-González, Lopez-Camara e Gomez-Castellanos (1990) avaliaram, em ensaio clínico, a eficácia da utilização de bactérias mortas por calor na imunização contra cáries. Prepararam tabletes mastigáveis com 10 miligramas (mg) de piridoxina (vitamina B6), contendo algumas cepas de lactobacilos e estreptococos. Os resultados mostraram redução significativa de cáries – queda de 42%.

Moro e Lehner (1990) resumiram os principais estudos apresentados durante um congresso, no qual discutiram as vacinas contra cárie. As pesquisas estavam direcionadas para clonagem e seqüenciamento de proteínas antigênicas e para aplicação desses peptídeos, recombinantes e sintéticos, além da criação de anticorpos monoclonais que evitam a colonização dos *S. mutans*, ou seja, a adesão dessas bactérias ao biofilme. As principais proteínas antigênicas estudadas foram as de superfície da bactéria, inoculadas em galinhas, cujos anticorpos seriam transferidos para a gema do ovo, tornando-o um produto imune, constituindo, assim, a imunização passiva. Tais proteínas bacterianas também poderiam ser inoculadas em macacos e humanos – a imunização ativa – e ser combinadas ou não a toxinas da cólera B (em inglês *cholera toxin B* [CTB]), para aumentar a reatividade do hospedeiro, ou aos peptídeos sintéticos para a imunização via nasal. Outro método utilizado nos estudos revisados por Moro e Lehner (1990) foi a administração de cápsulas contendo bactérias de *S. mutans* mortas, para indução da imunização ativa por via gastrointestinal. Também salientaram o uso de lipossomos como sistemas de administração de antígenos e a necessidade de mais estudos sobre a imunidade da mucosa, especialmente em relação a uma resposta prolongada do anticorpo IgA.

Childers, Zhang e Michalek (1994) investigaram a eficácia do sistema de distribuição por meio de lipossomos desidratados na indução

de resposta imune ao antígeno *S. mutans*. Sete adultos, de 21 a 38 anos, com histórico de cárie, mas ausência de lesões ativas, participaram deste estudo. Cada voluntário submeteu-se, previamente, a uma análise microbiológica da placa bacteriana. Os participantes foram instruídos a tomar as cápsulas antes do desjejum e a aguardar 30 minutos para fazer a refeição. As respostas de IgA foram variadas: em cinco dos sete participantes, o nível salivar de IgA aumentou, em média, 77%, com pico no 35º dia (175%) em relação aos valores basais. Não houve resposta de IgG ou IgM, e os níveis plasmáticos de anticorpos foram baixos.

Gregory (1994) revisou os resultados científicos e a evolução das vias de aplicação das vacinas anticárie. Atualmente, seriam três as principais estratégias: indução do sistema imune das mucosas; indução do sistema imune sistêmico e a imunização passiva. Na via mucosa ou salivar, as respostas mais efetivas foram alcançadas com antígenos particulados, mais facilmente absorvidos e processados pelas placas de Peyer, localizadas no intestino. A via sistêmica, por sua vez, induz a produção de anticorpos tanto pelo fluido gengival quanto pela saliva, importante na prevenção de cáries. Entre as perspectivas estariam as vacinas com antígenos idiotípicos que são, estruturalmente, similares ao antígeno original e que evitariam as reações imunes cruzadas contra outros tecidos do hospedeiro.

De todos os meios que podem, potencialmente, controlar e inibir a ação bacteriana bucal, a vacina é o método mais específico. Russell (1994) relatou que, de uma gama de componentes celulares que já foram investigados como potenciais antígenos para o desenvolvimento de vacinas anticárie, os maiores progressos foram obtidos com a GTF e as proteínas da parede celular. Apesar dos resultados animadores em ratos com o uso da GTF, estudos realizados com macacos não mostraram efeito protetor. No entanto, duas proteínas da parede celular do *S. mutans* foram utilizadas com sucesso: o antígeno A e os antígenos B e I/II, administrados via

parenteral. Entre as estratégias consideradas mais promissoras, o autor apontou a administração oral, que tem o potencial de estimular a resposta imune salivar.

Considerações sobre a incidência da cárie nos países em desenvolvimento foram tecidas por Cirino e Scantlebury (1998). Devido a uma mudança na política dos países industrializados, os países produtores passaram a consumir a própria produção de açúcar, aumentando a incidência de cárie. O flúor, como principal meio preventivo, foi adotado, basicamente, sob duas formas: fluoretação do sal, utilizada com sucesso em vários países da América do Sul e Central, ou do leite, para comunidades ou países que, por motivos técnicos, não implementaram a fluoretação do sal, como o Reino Unido, Bulgária, Rússia, China e Chile. Em todas as nações, o índice de dentes permanentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) foi reduzido drasticamente. Entre outras estratégias para prevenção da cárie foram citadas a imunização ativa, por meio de peptídeos sintéticos de *S. mutans*, conjugação de antígenos de *S. mutans* e subunidades de CT, fusão de genes de *S. mutans* com salmonela não virulenta e lipossomos, e a imunização passiva com anticorpos monoclonais tópicos, leite e soro bovino, gema de ovo e planta transgênica com anticorpos. A introdução de uma vacina anticárie evitaria os desafios do tratamento da cárie, sejam eles tradicionais ou alternativos, nos países em desenvolvimento que não dispõem de recursos financeiros adequados para tal.

Childers e colaboradores (1999) determinaram a efetividade de uma vacina de lipossomos de proteínas comparada a uma vacina de uma única proteína na indução de respostas imunes em humanos. Dois grupos de indivíduos foram imunizados, intranasalmente, com um preparo de antígeno rico em GTF de *S. mutans* ou em lipossomos. Foi coletada saliva de parótida, secreção nasal e soro plasmático, antes e em intervalos semanais após a imunização, e testada a atividade anti-GTF por meio de análise enzimática. Após a imunização, os

níveis de IgA e a atividade anti-GTF na secreção nasal de ambos os grupos aumentaram em cinco vezes no 28º dia. A indução de IgA anti-GTF na saliva foi menor. No soro, a IgG e IgA anti-GTF foram observadas no 14º dia. Houve uma produção maior de IgA da subdivisão de classe 1, ou seja, de IgA1. Esses resultados mostraram que a vacina GTF foi mais efetiva na indução de IgA local do que em uma resposta na saliva ou no soro quando administrados intranasalmente.

Com o objetivo de estudar a relação entre o sistema imune secretor e as cáries dentais, Naspitz e colaboradores (1999) avaliaram 49 crianças de 3 a 5 anos de idade, com dentição decídua, classificadas em três grupos, da seguinte forma: sem cárie (grupo I), uma ou duas superfícies com lesões de cárie (grupo II) e muitas cáries (grupo III). Constatou-se baixa incidência de *S. mutans* no grupo I em relação aos grupos II e III. A IgA secretada anti-*S. mutans* e os níveis de IgA, IgG e IgM não foram, significativamente, diferentes nos grupos. A análise enzimática mostrou que alguns anticorpos foram reconhecidos na saliva. Concluíram que mais estudos seriam necessários para determinar o possível efeito da reatividade para esse antígeno, na colonização *S. mutans*, nessa faixa etária.

Balakrishnan, Simmonds e Tagg Junior (2000) discutiram os novos métodos para a eliminação de bactérias cariogênicas da cavidade bucal, entre os quais as vacinas. Existem três abordagens no desenvolvimento de vacinas anticárie: oral, sistêmica e imunização passiva. Estudos com a imunização sistêmica resultaram em anticorpos IgG com reação cruzada dos tecidos do coração e do fígado, excluindo o uso desse tipo de preparação em estudos com humanos. A administração oral, por sua vez, gerou uma resposta mediada por anticorpos IgA, presente nas secreções, e não desenvolveu resposta por anticorpos do soro, minimizando os riscos de danos a outros tecidos do corpo. Os experimentos com imunização passiva também foram muito promissores e, em geral, re-

queriam a aplicação de grandes quantidades de anticorpos. Estudos com leite bovino ou plantas geneticamente modificadas têm-se mostrado bastante efetivos.

Embora Giachini e Pierleoni (2002) tenham considerado que, em países desenvolvidos, a cárie seja uma doença que se apresenta em níveis aceitáveis, eles afirmam que uma vacina seria recomendável para indivíduos de alto risco, ou seja, mais suscetíveis a esse mal. Em sua revisão de literatura, discorrem não apenas sobre vacinas baseadas em mecanismos de adesão do *S. mutans* e/ou proteínas de superfície, mas também sobre a necessidade de definir uma idade ideal para tomá-las – que acreditam seja o período que antecede à erupção dentária. Em relação à imunização passiva, consideram que sua vantagem é reduzir a possibilidade de reações cruzadas, apontando como desvantagem a diminuição do volume necessário de produção de anticorpos monoclonais no leite bovino e nas plantas transgênicas, bem como a incorporação de anticorpos sintéticos em enxaguatórios, cremes dentais ou alimentos.

Para avaliar a efetividade de uma baixa dose solúvel ou um preparado de lipossomos rico em GTF na indução de respostas imunes da mucosa após a imunização intranasal, Li e colaboradores (2003) imunizaram 12 adultos pelo período de sete dias, por via intranasal, com 62,5 microgramas (μg) de solução de GTF ou L-GTF. Aumento na resposta de IgA salivar anti-GTF ($p < 0,03$) foi visto no L-GTF, mas não no grupo de solução de GTF. Um aumento significativo ($p < 0,05$) na média da atividade específica do anticorpo da IgA também foi constatado na secreção nasal em ambos os grupos. Embora as respostas à secreção nasal tenham sido mais altas com L-GTF, ela não foi, significativamente, diferente da observada no grupo GTF. O grupo imunizado com E-GTF mostrou uma resposta sérica de IgG maior que a do grupo imunizado com L-GTF no 90º dia ($p < 0,05$). Esses resultados indicam que pouco mais de 62,5 μg de GTF, quando administrados

pela via intranasal, induzem resposta de IgA nas secreções.

Zhu e colaboradores, em 2006, ressaltam que o maior fator de virulência do *S. mutans* é a sua habilidade de unir-se à superfície dental. Seguindo essa linha, utilizaram uma proteína denominada WapA (antígeno A ou antígeno III), que se mostrou envolvida no processo de união do microorganismo à parede dental, para a imunização intranasal de ratos contra a cárie dental. Concluíram que, com a utilização dessa proteína, o anticorpo anti-WapA inibiu a aderência do *S. mutans*.

Com base na estrutura genética dos microorganismos cariogênicos *S. mutans*, Han, Zhang e Dao (2006) estudaram a eficiência imunológica de uma vacina contendo a proteína genética WapA, participante do processo de adesão do microorganismo ao dente. Utilizada em um grupo de ratos resultou em um anticorpo salivar específico e em anticorpos sistêmicos IgG, após duas doses aplicadas no intervalo de três semanas. Foram observados um nível salivar mais elevado de IgA nos animais e a inibição, pelo anticorpo anti-WapA, da aderência sacarose-dependente do *S. mutans*.

3 Discussão

O papel desempenhado pela IgA secretada é de suma importância na preservação da integridade do corpo, tanto que banha as superfícies de todas as mucosas e, portanto, protege somente as portas naturais de entrada de qualquer microorganismo patogênico. A imunoglobulina predominante em todo o corpo, é do tipo A. Embora haja outros fatores de defesa não específicos nesses locais, a IgA secretada é a principal e está presente na saliva, no leite materno, no colostro, nas lágrimas e nas secreções que banham as superfícies mucosas do trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário (MOSCI; MARCONI, 1989; GREGORY, 1994).

Essas imunoglobulinas são produzidas nas placas de Peyer, tecidos especializados de imunização, localizadas ao longo da mucosa do intestino grosso. Células com microvilosidades (M) revestem a placa de Peyer e são responsáveis pela captação de antígenos na luz do intestino. Essas células M servem de células apresentadoras de antígeno aos linfócitos B e T na placa de Peyer, ou seja, fagocitam e processam os antígenos, para depois expressá-los na própria membrana, levando os linfócitos a produzir os anticorpos adequados (MOSCI; MARCONI, 1989; GREGORY, 1994).

Como o *S. mutans* é, virtualmente, um habitante natural da cavidade bucal de todas as pessoas – portanto deglutido –, as células M, regularmente, captam e processam os antígenos *S. mutans* no intestino grosso. Uma vez apresentados como determinantes antigênicos, os linfócitos B e T deixam a placa de Peyer e viajam pela circulação sanguínea e pela linfa, migrando para as mucosas, incluindo o revestimento do trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário, glândulas salivares, mamas e lacrimais (MOSCI; MARCONI, 1989; GREGORY, 1994).

Nesses locais, os linfócitos B se diferenciam dos plasmócitos, que sintetizam anticorpos IgA, específicos aos antígenos encontrados no intestino grosso, nesse caso *S. mutans* deglutidos, e secretam em outros fluidos, incluindo saliva, lágrimas, colostro e leite. Dessa maneira, são encontrados em todas as secreções anticorpos IgA naturais contra microorganismos da flora normal e contra outros patógenos. Os modos de ação desses anticorpos na proteção contra a patogênese da cárie envolvem neutralização das enzimas microbianas, das toxinas e dos vírus, aglutinação dos microorganismos, inibição da adesão, colonização e penetração do antígeno na mucosa e ativação do sistema complementar (MOSCI; MARCONI, 1989; GREGORY, 1994).

Existem duas classes de IgA, isto é, A1 e A2, que são encontradas em proporções semelhantes. No entanto, a IgA1 é suscetível à proteólise por uma enzima, a protease IgA1, produzida por quase todos os patógenos da mucosa – *S. sanguis* e *S. mitis*. A IgA2 difere da IgA1 pela ausência de um aminoácido na sua estrutura, não sendo suscetível à proteólise pela protease IgA1. Portanto, especula-se que a IgA2 tenha evoluído contra a protease IgA1 (GREGORY, 1994).

Há outras diferenças nos papéis potenciais das duas subclasses de IgA. Os antígenos protéicos e carboidratos estimulam, predominantemente, resposta de IgA1, enquanto os lipídeos induzem, primariamente, os anticorpos IgA2. Isso é importante, pois a vacina contra cárie poderia ser mais eficaz se anticorpos IgA2 fossem produzidos, contornando a neutralização dos anticorpos IgA1 pelas proteases na saliva (GREGORY, 1994).

Bactérias mortas provaram ser mais efetivas na imunização bucal do que os fragmentos de antígenos bacterianos na indução de respostas imunes salivares. Essas bactérias induzem respostas do sistema imune secretor maiores do que os fragmentos de antígeno, porque as placas de Peyer, no sistema imune comum da mucosa, são mais eficientes na captação e no processamento de célula bacteriana. Por outro lado, fragmentos de antígenos em determinados adjuvantes solúveis induzem, oralmente, níveis locais de IgA salivar maiores do que a administração de bactérias mortas (GREGORY, 1994).

Estudos fornecem evidências de que os adjuvantes solúveis são efetivos para aumentar as respostas de IgA aos antígenos do *S. mutans*, desde que sejam administrados por via oral, o que leva à maior proteção contra cáries dentárias (GREGORY, 1994). O método apresentado consiste na administração de cápsulas contendo bactérias de *S. mutans* mortas para indução da imunização por via gastrintestinal.

Entre as vias de imunização a das glândulas salivares e a da mucosa nasal são, significativamente, melhores que a imunização por via tonsilar (RUSSELL et al., 1999; SAITO et al., 2001; CHILDERS et al., 2002). Childers e colaboradores (1999), assim como Li e colaboradores (2003), verificaram que uma vacina contendo a GTF da membrana do *S. mutans* foi mais efetiva na indução de IgA local do que uma resposta na saliva ou no soro, quando administrados sobre a mucosa nasal.

Para Tenovuo e Aaltonen (1991), os níveis de IgM no soro não parecem relacionados aos índices de cárie verificados nas crianças, ocorrendo uma associação mais freqüente da titulação com lactobacilos do que com *S. mutans*. A IgG e os índices de cárie também não apresentam vínculo; parecem participar da prevenção à colonização do dente por *S. mutans*, e sua presença nos infantes estaria inversamente relacionada à atividade de cárie materna.

Há receio de que a proteína “M” da superfície de certos estreptococos provoque uma reação imune contra o tecido cardíaco. No entanto, segundo Ma (1999), não está claro que os antígenos de *S. mutans* provoquem tal reação. Balakrishnan, Simmonds e Tagg Junior (2000) também observaram a mesma preocupação em relação à IgG.

A imunização passiva é outra abordagem de vacina contra cárie que oferece muitos benefícios. Animais alimentados com leite contendo anticorpos de vacas imunizadas têm, significativamente, menos lesões cariosas do que os controles que se alimentam de leite sem os anticorpos. Além disso, anticorpos específicos anti-*S. mutans* de gema de ovo de galinhas imunizadas demonstraram boa proteção contra cárie induzida por *S. mutans*. Essas abordagens sugerem a inclusão de anticorpos do leite bovino ou da gema de ovo em vários alimentos (MICHALEK; CHILDERS, 1990; GREGORY, 1994; CIRINO; SCANTLEBURY, 1998; BALAKRISHNAN; SIMMONDS; TAGG JUNIOR, 2000; MIRANDA et al., 2001; GIACHINI; PIERLEONI, 2002; KOGA et al., 2002).

Mandel (1996), Ma (1999) bem como Simmonds, Tompkins e George (2000) afirmam que o processo de produção de IgA para imunização passiva por meio de plantas transgênicas seria promissor e apresentaria grande número de vantagens, especialmente a possibilidade de eliminar reações cruzadas com o anticorpo, bem como a idéia de produzir esse anticorpo em escala agrícola.

Embora, aparentemente, o desenvolvimento de técnicas de imunização passiva ofereça a possibilidade de material ilimitado, como no caso de plantas transgênicas com anticorpos, algumas dificuldades devem ser abordadas. Os anticorpos, por si mesmos, usualmente não matam bactérias; na verdade, eles devem ser efetivos no bloqueio de alguma propriedade, como a aderência ou a produção de alguma substância essencial. Se o anticorpo estiver presente em um veículo líquido, perderá substantividade e será diluído, sofrendo as mesmas desvantagens de outros bochechos. Aplicar os anticorpos sobre a superfície dentária, como em um verniz, implica que as imunoglobulinas exerçam sua ação também quando imobilizadas. Além disso, as imunoglobulinas são suscetíveis à ação de proteases e degradadas na placa bacteriana (BOWEN, 1996).

Talvez o mais promissor seja a imunização bucal contra cárie pela vacina, com anticorpos antiidiotípicos produzidos para combater outros anticorpos, entre os quais os de coelhos contra anticorpos anti-*S. mutans* de ratos. Os antiidiotípicos são semelhantes aos antígenos originais, isto é, os anticorpos de coelho contra anticorpos anti-*S. mutans* assemelham-se aos antígenos *S. mutans* e, portanto, podem substituir o antígeno original em uma vacina. Essa abordagem não tem o risco de provocar doença cardiovascular ou renal por não utilizar antígenos *S. mutans* verdadeiros na vacina, o que provocaria reação cruzada (GREGORY, 1994; MANDEL, 1996).

Entre os antígenos, a GTF é essencial para a virulência, enquanto outros – A, B e I/II – foram identificados como possíveis candidatos

para a produção de vacinas. Muitos esforços estão sendo direcionados para a identificação do antígeno ideal a ser utilizado, ou seja, a própria bactéria GTF ou antígeno I/II, a melhor via de imunização e o período mais propício para fazê-lo. No entanto, há bactérias que não possuem o antígeno I/II e aderem bem às superfícies cobertas de glucano (MICHALEK; CHILDERS, 1990; BOWEN, 1996).

Até o momento, a administração bucal é a melhor candidata, composta de GTF ou antígeno I/II e um adjuvante, provavelmente fosfato de alumínio (RUSSELL, 1994; CHILDERS et al., 2002). O período de imunização ainda precisa ser definido, mas, obviamente, a frequência deve ser de duas vezes ou menos por ano. A controvérsia existe para crianças (GREGORY, 1994; GIACHINI; PIERLEONI, 2002; BERKOWITZ, 2003), em que Hajishengallis e Michalek (1999) sugerem a imunização de crianças de, aproximadamente, 1 ano de idade, para estabelecer uma imunidade efetiva contra as sucessivas tentativas de colonização pelo *S. mutans*.

A maior parte desses estudos sobre vacinas anticárie foi realizada com diversas cepas de *S. mutans*, classificadas em oito sorotipos: a, b, c, d, e, f, g, h. Segundo Gilardino e colaboradores (1990), a dificuldade de definir uma vacina dependeria não apenas da cepa estudada, mas também de outros fatores, tais como o tipo de vacina, a dosagem e as vias de administração.

Os estudos mais recentes são baseados em proteínas do DNA do microorganismo cariogênico, que participam do sistema de adesão à superfície dental, como a WapA (antígeno A ou antígeno III). Zhu e colaboradores, em 2006, utilizaram-na para a imunização intranasal de ratos contra a cárie dental. Concluíram que, por meio dessa proteína, o anticorpo anti-WapA inibiu a aderência do *S. mutans*. Os mesmos resultados favoráveis foram encontrados por Han, Zhang e Dao (2006), no mesmo ano, demonstrando uma ação protetora contra a vi-

mulência do principal agente etiológico da doença cárie.

4 Considerações finais

Atualmente, as vacinas anticárie são uma realidade muito distante e o interesse no desenvolvimento desse tipo de vacina deve diminuir (BOWEN, 1996), por dois motivos: primeiro, a cárie não é uma doença de risco de morte, e, segundo, há muito mais crianças sem cáries (GREGORY, 1994; NASPITZ et al., 1999).

Gombos, Serpico e Gaeta (1980), Balakrishnan, Simmonds e Tagg Junior (2000) e Simmonds, Tompkins e George (2000) afirmam que a indústria farmacêutica ainda não teria interesse na produção de uma vacina anticárie, em razão de os lucros serem pequenos se comparados com o risco de efeitos colaterais e de ações legais. Por outro lado, Gombos, Serpico e Gaeta (1980) concluem que a vacina seria um “auxiliar preventivo” em alguns locais, e uma “medida preventiva”, em outros.

O custo das vacinas contra as doenças que acometem a cavidade bucal não deve ser julgado isoladamente, e sim comparado aos gastos com medidas preventivas e aos tratamentos curativos atuais. A cárie tem um custo socioeconômico elevado, ao deslocar, por exemplo, a população economicamente ativa para tratamentos odontológicos, que, em geral, são prolongados (WILTON, 1984; MANDEL, 1996).

As propostas de introduzir novas vacinas contra doenças em seres humanos sempre esbarram em aspectos éticos e político-econômicos (BAYONA-GONZÁLEZ; LOPEZ-CAMARA; GOMEZ-CASTELLANOS, 1990; MANDEL, 1996). No caso das vacinas anticárie, a principal questão é o fator risco-benefício, pois existem experimentos que mostram reação imune cruzada com o tecido cardíaco (RUSSELL, 1994).

Anticaries vaccines: a review of current stage

Nowadays, great interest has been placed on the development of anticaries vaccines that act in the immunization of human against *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). This review paper describes passive and active immunization on methods against dental caries, the tried to create an effective vaccine in the caries prevention, selectively acting against cariogenic microorganisms of mutans group.

Key words: Dental carie. Prevention. Vaccines.

Referências

- BALAKRISHNAN, M., SIMMONDS, R. S.; TAGG JUNIOR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Australian Dental Journal*, Sydney, v. 45, n. 4, p. 235-245, 2000.
- BAYONA-GONZÁLEZ, A.; LOPEZ-CAMARA, V.; GOMEZ-CASTELLANOS, A. Prevención de caries por lactobacilos (resultados finales de un ensayo clinico sobre caries dental con latobacilos muertos [estreptococos y lactobacilos] por via oral). *Práctica Odontológica*, Ciudad de México, v. 11, n. 7, p. 37-39; 42-43; 45-46, 1990.
- BERKOWITZ, R. J. Acquisition and transmission of mutans streptococci. *Journal of the California Dental Association*, Sacramento, v. 31, n. 2, p. 135-138, 2003. Disponível em: <<http://www.cdafoundation.org/journal/jour0203/berkowitz.htm>>. Acesso em: 30 nov. 2006.
- BOWEN, W. H. Vaccine against dental caries: a personal view. *Journal of Dental Research*, Chicago, v. 75, n. 8, p. 1530-1533, 1996. Disponível em: <<http://jdr.iadrjournals.org/cgi/reprint/75/8/1530.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2006.

CHILDERS, N. K.; ZHANG, S. S.; MICHALEK, S. M. Oral immunization of humans with dehydrated liposomes containing *Streptococcus mutans* glucosyltransferase induces salivary immunoglobulin A2 antibody responses. *Oral Microbiology and Immunology*, Copenhaguen, v. 9, n. 3, p. 146-153, 1994.

CHILDERS, N. K. et al. A controlled clinical study of the effect of nasal immunization with a *Streptococcus mutans* antigen alone or incorporated into liposomes on induction of immune responses. *Infection and Immunity*, Washington, v. 67, n. 2, p. 618-623, 1999. Disponível em: <<http://iai.asm.org/cgi/reprint/67/2/618.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2006.

CHILDERS, N. K. et al. Humans immunized with *Streptococcus mutans* antigens by mucosal routes. *Journal of Dental Research*, Chicago, v. 81, n. 1, p. 48-52, 2002. Disponível em: <<http://jdr.iadrjournals.org/cgi/reprint/81/1/48.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2006.

CIRINO, S. M.; SCANTLEBURY, S. Dental caries in developing countries. Preventive and restorative approaches to treatment. *The New York State Dental Journal*, Albany, v. 64, n. 2, p. 32-39, 1998.

GIACHINI, M.; PIERLEONI, F. Vaccini anticarie. *Minerva Stomatologica*, Turim, v. 51, n. 6, p. 251-262, 2002.

GILARDINO, M. O. et al. Lo stato attuale della ricerca sui vaccini anticarie. *Minerva Ortognatodontica*, Turim, v. 8, n. 3, p. 201-204, 1990.

GOMBOS, F.; SERPICO, R.; GAETA, G. M. Immunoprofilassi nella malattia cariosa. Cenni storici, dislocazione dei gruppi de ricerca, attuali possibilità sull'utilizzo di um vaccino anticarie. *Archivio Stomatologico*, Nápoles, v. 30, n. 4, p. 663-684, 1989.

GREGORY, R. L. Dental caries vaccines: science and status. *Compendium*, Newtown, v. 15, n. 10, p. 1282-1286, 1994.

HAJISHENGALLIS, G.; MICHALEK, S. M. Current status of a mucosal vaccine against dental caries. *Oral Microbiology and Immunology*, Copenhaguen, v. 14, n. 1, p. 1-20, 1999.

HAN, T. K.; ZHANG, C.; DAO, M. L. Identification and characterization of collagen-binding activity in *Streptococcus mutans* wall-associated protein: a possible implication in dental root caries and endocarditis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Reading, v. 343, n. 3, p. 787-792, 2006.

KOGA, T. et al. Immunization against dental caries. *Vaccine*, Amsterdã, v. 20, n. 16, p. 2027-2044, 2002.

LI, F. et al. Intranasal immunization of humans with *Streptococcus mutans* antigens. *Oral Microbiology and Immunology*, Copenhaguen, v. 18, n. 5, p. 271-277, 2003.

MA, J. K. The caries vaccine: a growing prospect. *Dental Update*, Londres, v. 26, n. 9, p. 374-80, 1999.

MANDEL, I. D. Caries prevention: current strategies, new directions. *The Journal of the American Dental Association*, Chicago, v. 127, n. 10, p. 1.477-1.488, 1996.

MICHALEK, S. M.; CHILDERS, N. K. Developmental and outlook for a caries vaccine. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, Alexandria, v. 1, n. 1, p. 37-54, 1990.

MIRANDA, J. L. et al. Vacinação: uma opção preventiva contra a cárie dental aprimorada pelos conhecimentos da imunologia e da biotecnologia. *Ciência Odontológica Brasileira*, São José dos Campos, v. 4, n. 1, p. 67-76, 2001. Disponível em: <www.fosjc.unesp.br/cob/artigos/v4n1_11.PDF>. Acesso em: 16 mar. 2006.

MORO, I.; LEHNER, T. Sixth International Congress of Mucosal Immunology, July 23, 1990. Dental caries vaccines. *Journal of Dental Research*, Alexandria, v. 69, n. 12, p. 1863-1864, 1990.

MOSCI, F.; MARCONI, P. F. Anticaries vaccination: present and future prospects. *Minerva Stomatologica*, Turim, v. 38, n. 3, p. 379-388, 1989.

NASPITZ, G. M. et al. Anti-*Streptococcus mutans* antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries. *Pediatric Allergy and Immunology*, Oxford, v. 10, n. 2, p. 143-148, 1999.

RUSSELL, M. W. et al. Secretory immunity in defense against cariogenic *Streptococcus*. *Caries Research*, Basileia, v. 33, n. 1, p. 4-15, 1999.

RUSSELL, R. R. Control of specific plaque bacteria. *Advances in Dental Research*, Washington, v. 8, n. 2, p. 285-290, 1994. Disponível em: <<http://adr.iadrjournals.org/cgi/reprint/8/2/285.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2006.

SAITO, M. et al. Protective immunity to Streptococcus mutans induced by nasal vaccination with surface protein antigen and mutant cholera toxin adjuvant. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 183, n. 5, p. 1-4, 2001. Disponível em: <<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n5/000917/000917.web.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2006.

SIMMONDS, R. S.; TOMPKINS, G. R.; GEORGE, R. J. Dental caries and the microbial ecology of dental plaque: a review of recent advances. *The New Zealand Dental Journal*, Dunedin, v. 96, n. 424, p. 44-9, 2000.

TENOVOO, J.; AALTONEN, A. S. Antibody responses to mutans streptococci in children. *Proceedings of the Finnish Dental Society*, Helsinque, v. 87, n. 4, p. 449-461, 1991.

WILTON, J. M. Future control of dental disease by immunization: vaccines and oral health. *International Dental Journal*, Londres, v. 34, n. 3, p. 177-183, 1984.

ZHU, L. et al. Functional characterization of cell-wall-associated protein WapA in Streptococcus mutans. *Microbiology*, Reading, v. 152, n. 8, p. 2.395-2.404, 2006.

Recebido em 16 mar. 2006 / aprovado em 17 abr. 2006

Para referenciar este texto

MOTTA, L. J. et al. Vacinas anticárie: uma revisão do estágio atual. *ConScientiae Saúde*, São Paulo, v. 5, p. 97-107, 2006.



