

NÍVEIS SÉRICO E SALIVAR DE IMUNOGLOBULINA A EM PORTADORES DE CÂNCER DA BOCA E OROFARINGE

ROBSON MACHADO DE SOUZA, CARLOS NEUTZLING LEHN, ODILON VICTOR PORTO DENARDIN*

Trabalho realizado no Hospital Heliópolis, São Paulo - Curso de Pós-Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, S. Paulo, SP

RESUMO – OBJETIVO. Avaliar a concentração sérica e salivar de IgA.

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço podem apresentar alterações na concentração de IgA sérica e salivar, decorrentes de desordem imunológica inespecífica que acompanha o desenvolvimento das lesões malignas.

MÉTODOS. Estudo prospectivo em dois grupos: 34 pacientes portadores de carcinoma epidermóide da boca e orofaringe e 34 controles pareados por idade e sexo. Sangue e saliva foram colhidos e as amostras dosadas por nefelometria e imunodifusão radial. A análise estatística incluiu teste t de Student, ANOVA e coeficiente de correlação de Pearson, com limite de significância de 5%.

RESULTADOS. A comparação entre os métodos de nefelometria e imunodifusão radial não mostrou diferença ($p = 0,039$). As concentrações de IgA sérica foram de $279,4 \pm 131,7$ mg/dl no grupo controle e $310,9 \pm 194,1$ mg/dl no grupo de estudo. A concentração

de IgA salivar, por nefelometria, foi de $17,0 \pm 10,4$ mg/dl para os controles e $7,2 \pm 5,0$ mg/dl nos portadores de câncer e a imunodifusão radial mostrou concentrações de $13,7 \pm 9,1$ mg/dl e $5,6 \pm 4,2$ mg/dl para controles e grupo de estudo, respectivamente. Não foram encontradas correlações entre idade, estágio clínico da doença e níveis sérico ou salivar de IgA.

CONCLUSÃO. Os indivíduos com câncer da boca e orofaringe apresentaram concentração sérica de IgA semelhante aos controles, mas com concentração de IgA salivar menor no grupo oncológico. Causas associadas à diminuição de IgA salivar como desnutrição, estresse e uso de tabaco podem estar relacionadas a estes achados.

UNITERMOS: Imunoglobulina A sérica. Imunoglobulina A salivar. Neoplasia de cabeça e pescoço. Nefelometria. Imunodifusão radial.

INTRODUÇÃO

As imunoglobulinas pertencem a classe das gamaglobulinas, proteínas plasmáticas que exibem propriedades imunológicas. Embora outras proteínas do soro possam participar dos fenômenos imunológicos, elas não apresentam o mesmo grau de importância das gamaglobulinas. As imunoglobulinas são classificadas, de acordo com suas características físico-químicas e biológicas, em cinco sub-grupos representados pelas letras A, D, E, G e M.

A verificação, por Tomasi e Zigelbaum¹, da presença de imunoglobulina A (IgA) nas secreções externas como lágrima, saliva, suco gástrico e, por Tomasi², da existência da imunoglobulina G (IgG) nos fluidos internos como líquido sinovial, amniótico e fluido gengival abriram novas perspectivas no estudo da imunidade local. Os autores relataram a inexistência de correlação direta entre nível de IgA do soro e quantidade de IgA nas secreções

externas, indicando que os indivíduos podem apresentar alterações isoladas em qualquer destes compartimentos.

A IgA desempenha papel importante na neutralização e eliminação de antígenos locais³ e na modulação de fatores imunológicos teciduais ou humorais. Lehner⁴ estudou a participação da imunodeficiência celular intermediária no desenvolvimento do carcinoma oral demonstrando a associação entre modificações imunológicas e transformação carcinomatosa da leucoplasia.

Em indivíduos com câncer, a síntese de anticorpos pode estar comprometida ou exacerbada, na dependência dos mecanismos imunológicos envolvidos na proliferação de células tumorais, determinando elevação ou redução nas concentrações de frações das imunoglobulinas. O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço apresenta deficiência imunológica caracterizada por alto grau de desordem na produção de células plasmáticas com reflexo na produção de imunoglobulinas⁵.

O objetivo deste trabalho foi a avaliação dos níveis de imunoglobulina A sérica e salivar em pacientes com câncer de boca e orofaringe, visto que as evidências destas alterações não foram descritas no nosso meio.

MÉTODOS

O estudo prospectivo foi realizado no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis, no período de setembro a dezembro de 2000. Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos: 34 indivíduos portadores de câncer da boca e orofaringe (grupo de estudo) e 34 indivíduos sem diagnóstico de câncer (grupo controle) pareados por idade e sexo, com os indivíduos do grupo de estudo.

Os critérios de inclusão no grupo de estudo foram a presença de carcinoma epitelial da boca e orofaringe, confirmado por biópsia e a ausência de tratamento prévio.

Na Tabela I estão descritas as características epidemiológicas e os achados patológicos nos dois grupos de estudo.

Todos os indivíduos receberam informações dos procedimentos antes das suas adesões à pesquisa, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Heliópolis.

Durante a primeira visita, após a confirmação histopatológica do câncer, e antes de

* Correspondência:

Rua Cônego Xavier, 276 – B. Sacomã
CEP – 04231-030 – São Paulo – SP
E-mail: cpgcp.hospel@attglobal.net

Tabela 1 – Distribuição de características demográficas e achados patológicos nos dois grupos

	Estudo	Controle
IDADE		
Média (anos)	55	54
Intervalo (anos)	35-78	32-75
SEXO		
Masculino	31	31
Feminino	3	3
LOCALIZAÇÃO TUMORAL		
Assoalho bucal	8	
Língua	7	
Loja tonsilar	7	
Pilar tonsilar	3	
Valécua	2	
Gengiva inferior	2	
Gengiva superior	1	
Lábio superior	1	
Base de língua	1	
Parede posterior	1	
Sulco glosso-tonsilar	1	
ESTÁDIO		
I	4	
II	10	
III	8	
IV	12	

qualquer procedimento terapêutico, os pacientes realizaram coleta de sangue e saliva para dosagem da IgA.

As coletas de material foram realizadas no período matinal com jejum mínimo de 4 horas e sem higiene da cavidade oral. Depois dos procedimentos de coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas para separação do soro o qual foi armazenado a temperatura de -20°C até a quantificação da IgA.

A quantidade de saliva coletada foi de aproximadamente 5ml, conforme proposto por Brown et al.⁶ com um tempo máximo estabelecido para a coleta salivar de 15 minutos e sem a utilização de qualquer estímulo para salivacão. Após a coleta, as amostras salivares foram centrifugadas, com a finalidade de diminuir as bolhas e a espuma, e armazenadas em um sistema refrigerado (freezer a -20°C) até a realização dos procedimentos analíticos.

Para efeito de comparação utilizaram-se dois métodos - imunodifusão radial (IDR) e nefelometria⁷ - para a análise das amostras salivares.

Nas determinações por nefelometria utilizou-se o equipamento Behring Nephelometer II (Dade Behring - USA) com reagentes e

calibradores fornecidos pelo próprio fabricante. O coeficiente de variação (CV) intraensaio para a IgA sérica foi de 5,6% para amostras com concentração de 200,0 mg/dl e 8,9% para concentração de 420,0 mg/dl. O CV interensaio foi de 6,2% em controles com valor baixo (65,0 mg/dl), 7,5% para valor médio (270,0 mg/dl) e 8,6% para valor alto (720 mg/dl). A dose mínima detectada pelo método foi de 27,0 mg/dl. Para a IgA salivar, o limite de detecção do método foi de 1,2 mg/dl com CV intraensaio de 5,1% para concentração de 2,5 mg/dl, 4,9% para 6,8 mg/dl e 7,6% para 17,2 mg/dl. A qualidade interensaio das dosagens salivares evidenciou CV de 6,1% para amostras com 3,1 mg/dl, 9,2% para concentração de 10,2 mg/dl e 7,9% em valores mais elevados (21,0 mg/dl).

Para quantificação da IgA salivar por IDR utilizou-se material procedente da Dade Behring - USA (LCR Partigen IgA) com as amostras processadas manualmente. A análise dos controles de qualidade, desse método, mostrou um CV intraensaio de 10,6%, 7,6% e 9,3% em amostras com concentrações de, respectivamente, 1,8 mg/dl, 5,9 mg/dl e 19,6 mg/dl. Nos controles interensaios o coeficiente de variação foi de 7,2% para

amostras com concentração baixa (2,1 mg/dl), 9,5% para concentrações médias (8,7 mg/dl) e 11,3% para valores elevados (22,1 mg/dl). A dose mínima detectável para o método foi de 0,7 mg/dl.

O cálculo do índice de IgA foi obtido pela fórmula: índice de IgA (mg/15 minutos) = volume salivar (ml/15min) x concentração de IgA (mg/ml)⁸.

Na análise estatística aplicou-se o teste de comparação de médias entre dois grupos não pareados (teste t de Student) quando os resultados foram distribuídos em dois grupos distintos. Nos casos em que os resultados foram divididos em mais de dois grupos foi aplicada a análise de variância (ANOVA). Para verificação das relações entre os parâmetros avaliados utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Em todos os testes estatísticos o nível de significância, para rejeição da hipótese de nulidade, foi fixado em um valor igual ou inferior a 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

As amostras de IgA salivar, no grupo de estudo e pelo método de nefelometria, apresentaram uma variação de 1,5 a 24,9 mg/dl, enquanto que pela técnica de IDR os valores obtidos situaram-se entre 1,1 a 18,5 mg/dl. No grupo controle a variação de IgA salivar foi de 2,8 a 44,3 mg/dl, por nefelometria e 1,8 a 35,5 mg/dl por IDR. A validação analítica entre os métodos, utilizando a totalidade de amostras dos grupos ($n=68$), não mostrou diferença estatisticamente significativa (t calculado = -1,77, t crítico = 2,01, $p = 0,039$) com um coeficiente de correlação de $r = 0,944$ e equação da regressão linear com IgA salivar nefelometria = 1,1 x IgA salivar IDR + 1,5.

A Tabela 2 apresenta os valores médios e a dispersão das IgA sérica e salivar e dos índices de IgA salivar nos grupos de estudo e controle (dados descritos para as duas técnicas de quantificação - imunodifusão radial e nefelometria).

Pode-se observar que a média do nível de IgA sérica é semelhante nos grupos de estudo e controle e os valores de IgA salivar mostram uma diferença estatística significativa entre os dois grupos, com valores menores nos pacientes portadores de câncer de boca e orofaringe em qualquer dos métodos utilizados para quantificação desta substância. A utilização do índice da IgA salivar não corrigiu a alteração

Tabela 2 – Resultados de IgA sérica e índice de IgA nos dois grupos (média ± 1 desvio padrão)

	Estudo	Controle	Significância
IgA sérica (mg/dl) Nefelometria	279,4 ± 137,7	310,9 ± 194,1	NS p = 0,43
IgA salivar (mg/dl) Nefelometria	7,2 ± 5,0	17,0 ± 10,4	*p < 0,001
IgA salivar (mg/dl) IDR	5,6 ± 4,2	13,7 ± 9,1	*p < 0,001
Índice de IgA salivar (mg/15min) Nefelometria	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,3	*p < 0,001
Índice de IgA salivar (mg/15min) IDR	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,4	*p < 0,001

IDR = imunodifusão radial

* = diferença significativa teste t de Student

NS = diferença não significativa teste t de Student

Tabela 3 – Resultados de IgA sérica e salivar nos diferentes estádios (valores médios)

	Estádio				Significância
	I	II	III	IV	
IgA salivar (mg/dl) Nefelometria	7,8	7,4	6,8	7,4	NS
IgA salivar (mg/dl) IDR	5,8	5,7	5,0	5,9	NS
IgA sérica (mg/dl) Nefelometria	147,3	374,7	313,8	310,3	NS

IDR = imunodifusão radial

NS = diferença não significativa - ANOVA

Tabela 4 – Correlação (coeficiente de Pearson) entre idade, estágio clínico e valores de IgA, no grupo de estudo

	Idade	Estádio	Significância
IgA sérica (mg/dl) Nefelometria	r = 0,0796	r = 0,0976	NS
IgA salivar (mg/dl) Nefelometria	r = -0,1081	r = -0,0205	NS
Índice de IgA salivar (mg/15min) Nefelometria	r = -0,0400	r = 0,0130	NS
IgA salivar (mg/dl) IDR	r = -0,0163	r = 0,0057	NS
Índice de IgA salivar (mg/15min) IDR	r = 0,0600	r = -0,0360	NS

IDR = imunodifusão radial

NS = diferença não significativa

observada na quantificação da IgA salivar, com persistência da diferença entre os dois grupos.

Não foram observadas diferenças nas concentrações de IgA, sérica ou salivar, em diferentes estádios clínicos (I, II, III e IV) da doença e não se conseguiu evidenciar nenhuma correlação entre a idade ou os estádios clínicos com os parâmetros laboratoriais de quantificação de IgA, conforme demonstrado nas Tabelas 3 e 4.

DISCUSSÃO

A imunoglobulina A é a forma isotípica dominante de gamaglobulina em todas as superfícies de mucosa e atua como um sistema de defesa, de primeira linha, contra a invasão microbiana. Este componente imunológico inibe a aderência dos microrganismos à superfície das células da mucosa e impede a penetração nos tecidos orgânicos. A IgA agregada liga-

se aos leucócitos polimorfonucleares e pode também ativar a via alternativa do complemento, fornecendo um mecanismo extra de proteção contra determinados fatores.

Os mecanismos de bloqueio da entrada de microorganismos e a ocorrência de fenômenos secundários como a intensificação de quimiotaxia e fagocitose, liberação de histamina, imunoaderência e o desenvolvimento da resposta inflamatória não estão completamente esclarecidos.

Este complexo sistema de proteção local contra agentes infecciosos pode estar envolvido em outras situações de defesa em que exista a presença de componentes não reconhecidos como pertencentes ao indivíduo. Tonder e Thunold⁹ verificaram que as células tumorais apresentam receptores Fc que podem combinar-se com várias imunoglobulinas. A presença de imunoglobulinas na superfície das células tumorais, mesmo não representando uma reação antígeno-anticorpo no sentido clássico, pode desencadear mecanismos de ataque contra estas células contribuindo para a defesa do organismo contra as modificações cancerosas.

Desta maneira, as alterações imunológicas observadas no câncer podem ocorrer como mera conseqüência da presença de células alteradas (do ponto de vista funcional e estrutural) ou incluir a ativação de um sistema de defesa com a finalidade de impedir a contínua proliferação dos componentes celulares defeituosos.

Alguns autores descreveram alteração da concentração da IgA sérica em portadores de câncer. Waldman et al.¹⁰ verificaram um aumento da concentração desta imunoglobulina no carcinoma do tracto respiratório e Dostálová et al.¹¹ observaram que a IgA sérica tem uma elevação em pacientes com carcinoma de laringe.

Em casos de câncer de cabeça e pescoço esta alteração da IgA também foi observada por Brown et al.¹², Kohli et al.³ e El Din et al.¹⁴. Especificamente no câncer da orofaringe vários autores^{6,15,16,17} mostraram alteração da IgA sérica com o elevação da sua concentração, quando comparada com os níveis de indivíduos sem neoplasias. Em carcinoma da cavidade oral o nível de IgA sérica apresentou uma elevação nos trabalhos de Scully¹⁸, Vijayakumar et al.¹⁹ e Khanna, Das, Khanna²⁰.

Na presente pesquisa os valores de IgA

sérica apresentaram a média de 279,4 mg/dl com uma faixa de distribuição de 147,7 a 411,1 mg/dl para os indivíduos normais, sendo semelhante ao descrito por outros autores^{6,11,14,16}. Nos portadores de câncer de boca e orofaringe os resultados de IgA sérica foram semelhantes a alguns autores^{12,18,19,20}, mas significativamente mais baixos do que descritos em outras publicações^{11,13,16}. Cabe salientar que os resultados do presente estudo não evidenciaram diferenças nos valores de IgA sérica dos portadores de câncer quando comparados com indivíduos normais.

As diferenças observadas na literatura poderiam ser explicadas pela metodologia empregada na determinação da concentração de IgA sérica visto que a imunodifusão radial, técnica utilizada na maioria dos trabalhos, é um método manual, trabalhoso, subjetivo na leitura e sujeito a várias interferências. A utilização da nefelometria, técnica automatizada e padronizada, na presente pesquisa, minimizou os problemas metodológicos da imunodifusão radial.

Neste estudo não foi possível confirmar a variabilidade dos níveis de IgA sérica em relação ao sexo conforme demonstrado por Hughes¹⁵ e Brown et al.⁶ devido ao pequeno número de participantes do sexo feminino nos grupos controle e de estudo.

Apesar da literatura descrever uma relação positiva entre o estágio da doença e o nível de IgA sérica com um aumento de IgA de acordo com a evolução clínica da doença^{11,13,19,20}, não se confirmou este achado na presente pesquisa. O pequeno número de casos no estágio I (quatro) pode ter influenciado para esta disparidade.

Os resultados de IgA salivar mostraram diminuição deste parâmetro quando se comparou os valores do grupo de estudo com os valores do grupo controle. Estes achados estão discrepantes em relação aos dados descritos na literatura, pois a maioria dos autores descreve um aumento dos níveis de IgA na saliva dos portadores de câncer^{12,14,16}.

A diminuição da IgA salivar em portadores de câncer não está descrita na literatura. Não se pode imputar este achado à interferência da metodologia de dosagem de IgA salivar, visto que ambas as técnicas demonstraram a mesma tendência. A influência de alterações no volume de coleta salivar pode ser excluída como causa desta disparidade,

pois além da inexistência de interferência do volume coletado na concentração salivar de IgA, conforme descrito por Brown et al.⁶, a utilização de um fator de correção (índice de IgA) não modificou os achados.

As justificativas para o encontro de diminuição da IgA salivar podem estar relacionadas ao comprometimento do estado nutricional²¹, o estresse emocional²², ocasionado pelo diagnóstico do câncer e pelas dificuldades inerentes ao acompanhamento desta doença num serviço de atendimento público, e o uso de tabaco²³.

CONCLUSÕES

O nível sérico de IgA não apresentou diferença entre os pacientes com câncer de boca e orofaringe e os indivíduos normais. A IgA salivar, medida por duas metodologias diferentes, foi significativamente mais baixa nos portadores de câncer de boca e orofaringe quando comparados com os componentes do grupo controle.

Os dados obtidos abrem espaço para novas pesquisas em relação aos fatores determinantes da alteração da concentração da IgA salivar e em que momento este fato ocorre: durante o processo de transformação neoplásica ou na evolução da proliferação celular?

A utilização de uma metodologia de referência, mais estável do que a imunodifusão radial e a implantação de uma padronização internacional para faixa de normalidade da IgA salivar e sérica, poderiam contribuir para uma diminuição nas variações publicadas.

Novos estudos poderão tornar mais esclarecedor o papel exercido pela modificação da concentração da imunoglobulina A detectada nos portadores de câncer de cabeça e pescoço.

SUMMARY

SERUM AND SALIVARY IMMUNOGLOBULIN A LEVELS IN PATIENTS WITH CANCER OF THE MOUTH AND OROPHARYNX

OBJECTIVE. Patients carriers of head and neck cancer (HNC) may show changes in concentrations of serum and salivary IgA owing to an inespecific immunologic disorder that follows the development of malignant lesions.

PURPOSE. Evaluate the serum and salivary IgA levels in Patients With HNC.

Methods. A prospective study based on a

sample of 34 patients with squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx and 34 normal control cases, matched by sex and age. Blood and saliva samples were collected at the same time and assayed for IgA by nephelometry and single radial immunodiffusion (RID). Statistical analysis included Student t Test, ANOVA and Pearson correlation index.

RESULTS. The differences between nephelometry and RID could not be detected ($p=0.039$). The serum concentrations of IgA were 279.4 ± 131.7 mg/dl and 310.9 ± 194.1 mg/dl for control and study groups, respectively. Concerning salivary IgA, levels obtained by nephelometry were 17.0 ± 10.4 mg/dl for control cases and 7.2 ± 5.0 mg/dl for cancer cases and RID showed concentrations of 13.7 ± 9.1 mg/dl and 5.6 ± 4.2 mg/dl for control and study group, respectively. There were no significant correlations between serum or salivary IgA levels and age or disease stage.

CONCLUSION. Patients carriers of HNC and control subjects showed similar serum concentrations of IgA but it was found that salivary IgA levels were reduced in cancer patients. Causes associated with decreased salivary IgA levels like malnutrition, stress and tobacco could be related to these findings. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(1): 40-4]

KEYWORDS: Serum immunoglobulin A. Salivary immunoglobulin A. Head and neck neoplasms. Nephelometry. Single radial immunodiffusion.

REFERÊNCIAS

1. Tomasi TB Jr, Zigelbaum S. The selective occurrence of gamma A globulins in certain body fluids. J Clin Invest 1963; 42:1552-60.
2. Tomasi TB Jr. Secretory immunoglobulins. N Engl J Med 1972; 287:500-6.
3. Stokes CR, Soothill JF, Turner MW. Immune exclusion is a function of IgA. Nature 1975; 255:745-6.
4. Lehner T. Cell-mediated immune responses in oral disease: a review. J Oral Pathol 1972; 1:39-58.
5. Lichtenstein A, Zigelboim J, Dorey F, Brosman S, Fahey JL. Comparison of immune dearangements in patients with different malignancies. Cancer 1980; 45:2090-5.
6. Brown AM, Lally ET, Frankel A. IgA and IgG content of the saliva and serum of oral cancer patients. Arch Oral Biol 1975; 20: 395-8.
7. Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J. Consensus of a

- group of professional society and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on standardization against the IFCC/BRC/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:517-20.
8. Mandel MA, Dvorak K, Decosse JJ. Salivary immunoglobulins in patients with oropharyngeal and bronchopulmonary carcinoma. *Cancer* 1973; 31:1408-13.
 9. Tonder O, Thunold S. Receptors for immunoglobulin Fc in human malignant tissues. *Scand J Immunol* 1973; 2:207-15.
 10. Waldman RH, Mach JP, Stella MM, Rowe DS. Secretory IgA in human serum. *J Immunol* 1970; 105:43-7.
 11. Dostálová O, Schön E, Kubelka V, Holík F. Observation of immunoglobulins in the course of a tumour disease. *Neoplasma* 1970; 17:231-40.
 12. Brown LR, Dreizen S, Rider LJ, Johnston DA. The effect of radiation-induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surg* 1976; 41:83-92.
 13. Kohli GS, Yadav SPS, Chowdhry D, Mehta HC. Serum immunoglobulins in head & neck cancer: effect of radiotherapy. *Indian J Cancer* 1987; 24:9-14.
 14. El Din MS, El Refai MI, El Kafrawi AO, El Badawi S. Serum and salivary IgG and IgA response to radiation therapy. *Egypt Dent J* 1993; 39:387-94.
 15. Hughes NR. Serum concentrations of gamma G, gamma A, and gamma M immunoglobulins in patients with carcinoma, melanoma, and sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1971; 46:1015-28.
 16. Brown AM, Lally ET, Frankel A, Harwick R, Davis LW, Rominger CJ. The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer. *Cancer* 1975; 35:1154-62.
 17. Gupta SC, Singh PA, Shukla HS, Sinha SN, Mehrotra TN. Serum immunoglobulins in carcinoma of various organs. *Indian J Cancer* 1971; 18:277-81.
 18. Scully C. Immunological abnormalities in oral carcinoma and oral keratosis. *J Maxillofac Surg* 1982; 10:113-5.
 19. Vijayakumar T, Ankathil R, Remani P, Sasidharan VK, Vijayan KR, Vasudevan DM. Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. *Cancer Immunol Immunother* 1986; 22:76-9.
 20. Khanna NN, Das SN, Khanna S. Serum immunoglobulins in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol* 1982; 20:46-8.
 21. Moragrega JA. Valores de referencia de inmunoglobulina A en saliva. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 1996; 30:141-9.
 22. Kugler J, Hess M, Haake D. Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva. *J Clin Immunol* 1992; 12:45-9.
 23. Barton JR, Raid MA, Gaze MN, Maran AGD, Ferguson A. Mucosal immunodeficiency in smokers and in patients with epithelial head and neck tumors. *Gut* 1990; 314:378-82.

Artigo recebido: 08/10/2001
Aceito para publicação: 05/08/2002
