

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

THAIS CONY RODRIGUES

MECANISMOS BIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RESILIÊNCIA DA CÁRIE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Porto Alegre

2022

THAIS CONY RODRIGUES

MECANISMOS BIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RESILIÊNCIA DA CÁRIE: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dra. Clarissa Cavalcanti Fatturi
Parolo

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Cony, Thais.

Mecanismos biológicos envolvidos na resiliência à cárie: uma revisão de literatura /
Thais Cony - 2022

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

Orientadora: Prof. Dra. Clarissa Cavalcanti Fatturi Parolo

1. Odontologia. 2. Cárie Dentária. 3. Resiliência

À família que vim, Ana e Camila que me permitiu chegar até aqui.
À família que construí com Felipe, meu marido e companheiro de todos os dias; e ao meu filho Illidan, que viveu em meu ventre e esteve em meu peito durante esses momentos de dedicação finais.
À família que conquistei através de amizade, e em especial a Clarissa e Claudia.

AGRADECIMENTOS

À professora Clarissa Cavalcanti, pela oportunidade de aprendizado e trabalho ao seu lado através da pesquisa e compreensão.

A todos meus pacientes, que me permitiram conhecer um pouquinho de suas vidas e assim crescer pessoal e profissionalmente.

Aos funcionários do Hospital de Ensino, pelos incentivos diários ao longo destes anos.

Abençoados os corações flexíveis; Pois nunca
serão partidos.

Albert Camus

RESUMO

CONY, Thais. Mecanismos biológicos envolvidos na resiliência à cárie, 2022.

O consumo frequente de carboidratos e/ou a redução do fluxo salivares estão relacionados com a doença cárie, e o acúmulo excessivo de biofilme aumenta o risco de doenças periodontais e a lesões de cárie. Enquanto esses fatores de doenças estão presentes, podem ser chamados de condutores. Ao passo que alguns indivíduos parecem ser suscetíveis, outros são mais tolerantes ou resilientes a alterações indesejáveis em seu microbioma oral. Os mecanismos de manutenção da saúde que limitam o efeito dos condutores de doença incluem um conjunto complexo de inter-relações metabólicas e funcionais que se desenvolvem dentro dos biofilmes dentais e o hospedeiro. Uma compreensão mais clara desses mecanismos de manutenção da saúde pode permitir sua estimulação ativa em indivíduos suscetíveis e assim, abrir novos caminhos para a prevenção e tratamento de doenças orais. O objetivo desta revisão de literatura é descrever os processos por trás da disbiose e discutir os mecanismos que podem prevenir essa mudança quando os condutores de doenças estão presentes.

Palavras-chave: cárie, cárie dentária, resiliência, disbiose.

ABSTRACT

CONY, Thais. Biological mechanism involved in caries resilience: a literature review.

The frequent consumption of carbohydrates and/or the reduction of salivary flow are related to caries disease, and the excessive accumulation of biofilm increases the risk of periodontal diseases and caries lesions. As long as these disease factors are present, they can be called drivers. While some individuals appear to be susceptible, others are more tolerant or resilient to undesirable changes in their oral microbiome. The health maintenance mechanisms that limit the effect of disease drivers include a complex set of metabolic and functional interrelationships that develop within the dental biofilms and the host. A clearer understanding of these health maintenance mechanisms may allow their active stimulation in susceptible individuals and thus open new avenues for the prevention and treatment of oral diseases. The aim of this literature review is to describe the processes behind dysbiosis and to discuss the mechanisms that can prevent this change when disease drivers are present.

Keywords: caries, dental caries, resilience, dysbiose

SUMÁRIO

Introdução	9
Metodologia	10
Resultados	12
A cavidade Oral	13
Película Adquirida	14
Saliva	15
Biofilme	16
A doença cárie	17
Resiliência à cárie	19
Influência da dieta no longo do tempo	22
Considerações finais	24

1. Introdução

A cárie dentária é uma doença resultante do desequilíbrio fisiológico entre a estrutura dentária e o biofilme. A lesão cariosa localizada nas estruturas do dente, pode progredir até que o dente seja destruído se o tratamento adequado não for oferecido. O acúmulo de biofilme na superfície do dente realiza a produção de ácidos por meio da metabolização de nutrientes, fazendo com que o pH do meio comece a realizar a desmineralização do tecido dentário que pode resultar na formação da lesão de cárie se não interferido o processo.

Entretanto, as doenças bucais não se desenvolvem igualmente sob a mesma circunstância. O estudo desenvolvido em 1947 em que Hospital Vipeholm foi transformado em um lar para pessoas com deficiência intelectual e então foi palco do estudo sobre consumo de açúcar e a doença cárie. Por cinco anos os pacientes tiveram um grande consumo de açúcar através de balas, pães doces (carboidrato fermentável) e bebidas adoçadas com uma xícara e meia de açúcar, mas 20% destes não desenvolveram cárie (KRASSE 2001). Podemos dizer, que esses 20% de indivíduos possuem resiliência.

Em ecologia, resiliência é a capacidade de um ecossistema de lidar com perturbações sem mudar para um estado alternativo em quais espécies essenciais e funções chave são permitidas (HOLLING 1973; FOLKE *et al* 2004). A resiliência pode ser dividida em “resistência” e “recuperação”: a resistência determina a magnitude da perturbação que um ecossistema pode suportar antes que seu estado mude, enquanto a recuperação é a taxa na qual ele retorna ao seu estado original (ROSIER *et al.*, 2017). Alguns indivíduos possuem resiliência, permitindo que mesmo sob condutores de doenças, como o consumo de carboidratos, não se desenvolva cárie.

No decorrer dos anos, as pesquisas têm buscado a progressão e agravo da cárie em pacientes suscetíveis a doenças orais, porém em indivíduos tolerantes ainda não se tem uma compreensão clara de quais mecanismos de manutenção em saúde ocorrem. Às hipóteses sobre a questão, são de que o sistema imunológico dessas pessoas possui uma maior defesa para condutores de doenças, além da composição salivar e microorganismos que atuam como fonte de proteção.

O estudo de formas que limitem o desenvolvimento das doenças orais pode vir a permitir que a prevenção e tratamento adquira novos caminhos.

2. Metodologia

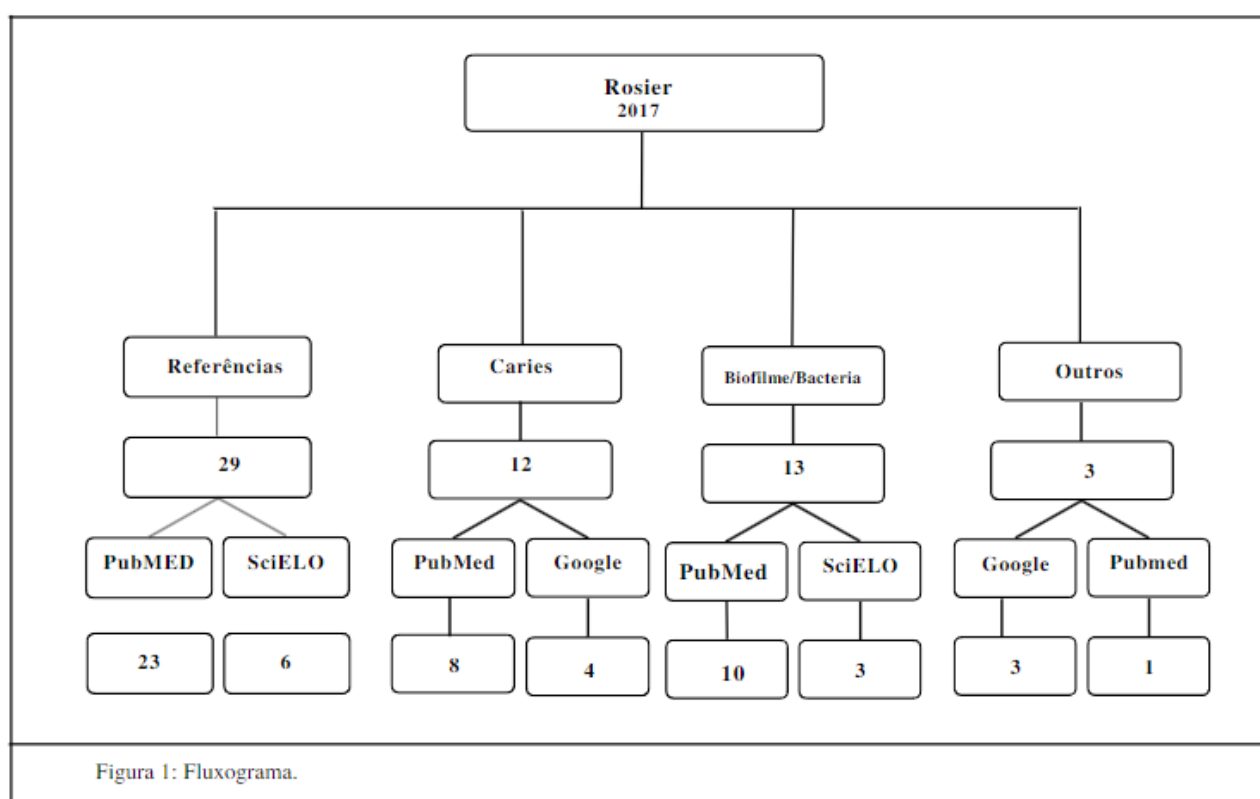
Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura, que foi usada como mecanismo para identificação, análise e interpretação de pesquisas disponíveis e relacionadas à resiliência da cárie dentária. Foi realizada uma busca eletrônica de publicações nas bases de dados da Public Medline (PUBMED), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores, obtidas de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “resiliência da cárie”, “Cárie dentária”, “biofilme” e “disbiose”. Foram adotados como critérios de inclusão dos estudos: a) artigos relevantes nos idiomas inglês e português, b) artigos de casos clínicos e trabalhos de pesquisa, c) artigos publicados nos últimos 40 anos d) artigos citados na literatura com relação no estudo da resiliência oral. Os critérios de exclusão atribuídos a este estudo foram: a) artigos não disponíveis na íntegra.

3. Objetivo

O presente estudo objetiva revisar a literatura atual acerca dos fatores e mecanismos biológicos relacionados à resiliência quanto ao desenvolvimento da doença cárie

4. Resultados

Para esta revisão de literatura foram utilizados no total 57 artigos publicados. Do artigo usando como referência inicial do assunto “resiliência da cárie”, foram utilizados 29 da construção do artigo, utilizando os sites PubMed e SciELO. Os outros 28 foram buscados através de busca por palavras “resiliência”, “cárie dentária”, “disbiose” nos sites PubMed, SciELO e Google Acadêmico.



5. A cavidade Oral

A cavidade oral possui diversos tecidos, como dentes, gengiva, língua e bochechas, o que permite a possibilidade de diversos habitats com suas próprias peculiaridades, associadas a qualquer um dos sítios humanos estudados representa uma das mais diversas comunidades microbianas. É uma das comunidades mais bem caracterizadas de todo o microbioma humano, com cerca de 700 espécies identificadas associadas a qualquer dos diferentes ambientes dentro da cavidade oral (DEWHIRST *et al.*, 2000). Microrganismos da cavidade oral são os agentes etiológicos de várias doenças infecciosas, incluindo cárie, periodontite, infecções endodônticas, osteíte alveolar e amigdalite. Além disso, vários estudos associaram doenças bucais a doenças crônicas sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, parto prematuro, diabetes e pneumonia (SEYMOUR, *et al.*, 2007). Ao mesmo tempo, a cárie dentária é a doença mais prevalente em todo o mundo (FRENCKEN *et al.* 2017). A boca é um ambiente úmido e rico em nutrição em torno de 35/36°C com pH de repouso entre 6,75 e 7,25 (MARSH, 2003; DE ALMEIDA *et al.*, 2008). Essas condições são ótimas para o crescimento de muitas bactérias que podem formar biofilmes – uma comunidade estruturada polimicrobiana – nas superfícies orais (JENKINSON E LAPPIN-SCOTT, 2001).

Em indivíduos saudáveis, com hábitos alimentares e higiene, a microbiota oral vive em simbiose com o hospedeiro, o que previne a colonização de microrganismos associados a doenças e contribui para a homeostase do ambiente (HEZEL, 2015). A composição da microbiota varia de acordo com genéticos, idade, e hábitos do hospedeiro (KILLIAN 2016). Vários estudos demonstraram que a microbiota central estável é mantida na cavidade oral de indivíduos saudáveis por períodos de até 7 anos (DAVID, 2014; RASIAH 2005).

6. Película Adquirida

Logo após a escovação dentária inicia-se a formação da película adquirida, uma fina camada acelular, um biopolímero livre de bactérias formado sobre o dente ou quaisquer estruturas rígidas presentes na boca (DAWES *et al.*, 1963). Essa película é formada principalmente por glicoproteínas salivares e proteínas de diferentes fontes, como produtos bacterianos, fluido crevicular gengival e sangue.

HAY (1998) descreve o processo de formação da PA pelo contato de eletrólise da solução aquosa da saliva. Os íons cálcio dos cristais que compõem o esmalte dentário têm uma maior tendência de se dissolver na saliva do que os íons fosfato. Assim, o íon fosfato remanescente confere à superfície do esmalte carga global negativa, fazendo com que a superfície seja revestida com uma camada de carga positiva de íons cálcio. Às proteínas salivares são adsorvidas no esmalte devido às interações eletrostáticas com camada iônica de cálcio e fósforo. Os agregados protéicos podem ligar-se a sítios descobertos na superfície do esmalte e interagir com a camada hidrofóbica de proteína inicialmente formada, o que contribui para aumentar a espessura da película. A PA é o substrato inicial para a formação do biofilme dentário.

7. Saliva

A saliva é uma secreção aquosa, incolor, secretada por todas as glândulas salivares presentes na cavidade oral. É um líquido que possui uma multiplicidade de substâncias (como lisozima, mucina, gustatina, imunoglobulinas, por exemplo), e íons como cálcio e ferro. A saliva desempenha diversas funções na cavidade bucal, como a proteção dos tecidos orais, regulação do pH do meio a 6,9 pelo seu efeito tampão (BRETAS E ROCH 2008).

É importante salientar a relevância da saliva, pois nela é refletida a qualidade da proteção do indivíduo. Samnieng (2012) aponta que indivíduos com deficiências salivares são propensos a doenças.

As glândulas salivares também concentram nitrato plasmático na saliva, resultando em altas concentrações de nitrato salivar, sendo 10 vezes maior que a quantidade em nível plasmático (HEZEL 2015). O nitrato é um elétron responsável pela respiração das bactérias redutoras de nitrato, levando à produção de óxido, uma molécula com propriedades antimicrobianas (SCHREIBER 2010). Lehtonen (1984) faz uma observação em que a baixa quantidade de cárie está associada a uma alta quantidade de IgA específica de antígeno contra *Streptococcus mutans*. Estudos recentes (SIMÓN-SORO 2015; MIRA 2017) confirmam este dado, o que indica que o sistema imunológico de pacientes livre de cárie elimina bactérias patogênicas. O nitrato salivar e a capacidade da microbiota em reduzi-lo para nitrito também é um efeito anti-cárie, devido a produção de amônia e óxido nítrico antimicrobiano ou através do consumo de lactato por espécies redutoras de nitrato (DOEL 2004; LI 2007).

As perturbações de pH pela ingestão de alimentos são relativamente curtas em comparação com o período de jejum em que a saliva é clivada criando um ambiente constante em nutrientes. Os componentes salivares conferem estabilidade à microbiota ao longo prazo.

A saliva total tem sempre função protetora dos tecidos minerais, e nunca é produzida com pH capaz de causar sua dissolução, embora haja diferença deste pH na saliva secretada pelas diferentes glândulas salivares. O pH salivar apenas diminui após o consumo de produtos ácidos, ou raramente em situações de baixíssimo fluxo salivar, quando há estagnação de ácidos produzidos no biofilme dental na cavidade bucal (MALTZ 2016).

8. Biofilme

O biofilme microbiano, composto por microrganismos de diferentes reinos (bactérias, fungos, vírus, protozoários) aderidas a uma superfície sólida e envolvida por uma matriz de polissacarídeos extracelulares constituída por polímeros bacterianos e por substâncias da dieta do hospedeiro. O biofilme é uma comunidade cooperativa, organizada, de células microbianas aderidas a uma superfície úmida e aglomerada por matriz de polissacarídeos (NASCIMENTO *et al.*, 2006)

O biofilme é composto por microrganismos sobre a película adquirida, assim o seu desenvolvimento na boca pode ser dividido em vários estágios, sendo a primeira fase a formação da película e terminando com a formação da placa madura (FEJERSKOV, KIDD, 2004; THYLSTRUP E FEJERSKOV , 1995).

De mais de 700 espécies de bactérias orais identificadas (HUMAN ORAL MICROBIOME DATABASE 2016), a cavidade bucal de uma pessoa saudável é colonizada por pelo menos 100 a 200 espécies bacterianas (DEWHIRST 2010; GRIFFEN 2012). Essa construção biológica varia conforme diferenças no ambiente, idade, hábitos, genética do hospedeiro (KILIAN *et al.*, 2016). Na boca, as bactérias podem atingir todas as superfícies através do fluxo salivar. A composição do biofilme varia do local, como dentes, gengival, língua (HMP-CONSORTIUM 2012) e amadurece à medida que o biofilme fica estagnado ao longo do tempo (BENÍTEZ-PÁEZ *et al.*, 2014).

A formação do biofilme possui áreas de acúmulo localizadas, dando preferência a áreas onde bactérias possuem contato com nutrientes e são naturalmente protegidas da remoção do biofilme, como fóssulas e fissuras da superfície do dente. Na presença de carboidratos fermentáveis, ocorre a produção de ácidos e a adaptação microbiana acidogênica, formando a multiplicação de microrganismos acidogênicos no interior do biofilme. A seleção de bactérias cariogênicas é conhecida como disbiose. A mudança da estabilidade do processo de *des-remineralização (DESxRE)* culmina com a perda mineral e consequentemente, com a formação de lesão de cárie (MALTZ, 2016).

9. A doença cárie

A cárie é um processo patológico de etiologia microbiana, localizado, progressivo e oportunista, influenciada por uma cadeia de fatores biológicos e sociais para que se origine e progrida para a destruição do dente (FEJESKOV, KIDD, 2005). A produção de ácido por meio da metabolização de nutrientes pelas bactérias do biofilme e consequente baixa do pH é o fator responsável pela desmineralização do tecido dentário que pode resultar na formação da lesão de cárie (MALTZ, 2016). Esse processo é natural, visto que o ambiente oral está em constante flutuação de pH e assim a região com biofilme irá ter perda e ganho mineral, sendo chamado de *processo de DESxRe* dos tecidos dentários. Frente a um aumento e frequência de consumo de alimentos fermentáveis, a produção de ácidos aumenta e o processo *DESxRe* não consegue compensar a perda mineral. Assim, a lesão de cárie é formada, mas somente quando o processo *DESxRe* resulta em perda mineral pelo predomínio da desmineralização (MALTZ 2016).

O biofilme é imprescindível para o desenvolvimento e progressão da doença cárie, mas não é um fator suficiente para que, unicamente, ocorra a doença. O biofilme é formado sobre a superfície dentária, usando como uma base para aderir-se à chamada película adquirida, que se forma instantaneamente após a higiene do dente. Às lesões de cárie só ocorrem em áreas nas quais o biofilme encontra-se estagnado (ABENO, 2014). Ele precisa permanecer na região por período suficiente para que ocorra a desmineralização (HOLMES 2003). Bactérias acidúricas são capazes de proliferar em pH ácido, assim a bactéria *S. mutans* regula positivamente uma série de proteínas específicas quando expostas a um pH ácido, o que aumenta a sobrevivência dos microorganismos acidúricos e acidogênicos (WELIN *et al.*, 2003). Interações polimicrobianas em biofilmes são determinantes críticos de saúde e doença (BOWEN, 2018). Embora acredite-se que *S. mutans* apresenta simbiose com outras espécies acidúricas para acelerar a progressão da cárie, certas interações microbianas interferem nos patógenos da cárie e têm o potencial de alterar a dinâmica dos comportamentos do biofilme oral de maneira benéfica para o hospedeiro. A grande maioria das pesquisas sobre microbiologia da cárie tem se concentrado na compreensão da patogenicidade das espécies que conduzem a progressão da cárie. No entanto, evidências estão se acumulando que apoia a ideia de que as bactérias orais associadas à saúde promovem ativamente a saúde bucal, empregando várias estratégias que trabalham direta ou indiretamente para promover um ambiente menos favorável ao estabelecimento e persistência de patógenos da cárie, incluindo *S. mutans* (LEE, 2019). Marsh (2003) aponta que algumas bactérias associadas à saúde bucal

são sensíveis a pH ácido, e são, portanto, selecionadas em indivíduos que regularmente consomem açúcares fermentáveis. O ambiente oral cariogênico irá selecionar bactérias cariogênicas no biofilme que serão responsáveis pela manutenção da desmineralização na superfície dental a partir do substrato cariogênico.

O risco de cárie possui fatores biológicos, ambientais, comportamentais e relacionados ao estilo de vida, como alto número de bactérias cariogênicas, fluxo salivar inadequado, exposição insuficiente ao flúor, higiene oral deficiente e alimentação cariogênica. Assim, classificamos a cárie como uma doença multifatorial, sendo necessárias abordagens de prevenção ao longo do tempo e de manejo de acordo com a particularidade do paciente, com abordagem minimamente invasiva e de preservação de tecidos (SELWITZ *et al.*). Fejerskov e Manji (1990) explicam os diversos fatores determinantes do processo da cárie dentária em um diagrama e os classifica em fatores que atuam no nível da superfície dentária sendo estes determinantes biológicos ou proximais (biofilme, saliva, dieta, fluxo salivar, composição microbiana, taxa de limpeza, flúor, tempo, etc), e fatores que atuam no nível do indivíduo, sendo definidos como determinantes distais (Conhecimento, atitude, renda, nível sócio econômico).

10. Resiliência à cárie

Interações entre causadores de doenças, mecanismos de manutenção em saúde e ciclos de *feedback* determinam a relação entre microbiota e o hospedeiro. Mecanismos de manutenção de saúde podem ser de nível de hospedeiro, como a relação higiene e dieta, e de ordem genética como a composição salivar. Joshi (2014) usou o termo resiliência para a capacidade da cavidade oral em se recuperar de perturbações causadas por gengivite em fumantes versus não fumantes. Depois do tempo de recuperação, os fumantes apresentaram níveis elevados de espécies associadas à doença, e assim uma maior resposta inflamatória, indicando que os fumantes tiveram uma resiliência menor no quadro de gengivite.

Podemos ver no estudo dirigido por Benítez-Páez 2014 em que a microbiota de um grupo foi avaliada antes e após as refeições de carboidratos que a microbiota oral de cada integrante do grupo de pesquisa (dos cinco integrantes do estudo) mudou após as refeições, cada qual à sua maneira. Todavia é curioso notar que o integrante que nunca possuiu cárie dentária, não teve fortes alterações, indicando que ele possuía resiliência. Assim pode-se dizer que a resiliência é um marcador de indivíduos suscetíveis e tolerantes, e também podemos apontar que o desenvolvimento de cárie e doença periodontal pode ser descrita como pontos de feedback positivo (ROSIER 2014). Enquanto os ciclos de feedback positivo são desencadeadores de doenças (disbiose), indivíduos tolerantes possuem manutenção da saúde através da resiliência.

O estudo de Vipeholm traz a questão sobre a relação de consumo de carboidratos fermentáveis e o desenvolvimento da cárie dentária, mas apresentou um dado relevante sobre a questão da resiliência no desenvolvimento das lesões. O estudo, realizado no Instituto Vipeholm, consistiu-se na oferta de carboidratos açucarados para os deficientes mentais que ali residiam. Esse alto consumo de carboidratos teve duração de 2 anos, e como resultado apresentou que 20% dos indivíduos não desenvolveram cárie mesmo com o regime altamente cariogênico. A resiliência à cárie foi confirmada quando avaliado a apresentação de menor prevalência de cárie na família destes indivíduos tolerantes (WERNECK et. al 2010; WANG et Al., 2013) do estudo.

Rosier (2017) aponta que alguns destes mecanismos, genéticos ou ambientais quando presentes, podem impedir que a disbiose ocorra. Esses mecanismos quando desencadeados pelos condutores de doenças, como acidificação do meio oral, leva a maior produção de óxido nítrico, e age como feedback negativo. A presença de substâncias antimicrobianas na saliva,

de bacteriocinas produzidas por bactérias do biofilme, do metabolismo de produtos ácidos, da liberação de moléculas básicas e do efeito protetor do sistema imune são algumas hipóteses levantadas para explicar a resiliência à cárie. Diversos estudos mostram diferenças na resposta imune do hospedeiro através dos componentes imunológicos da saliva, entre indivíduos com doença cárie e livres de cárie (WERNECK 2010). Lehtonen (1984) faz uma observação em que a ausência de cárie está associada a uma alta quantidade de IgA específica de antígeno contra *Streptococcus mutans*. Estudos recentes (SIMÓN-SORO 2015; MIRA 2017) confirmam este dado, o que indica que o sistema imunológico de pacientes livres de cárie têm o potencial de eliminar bactérias patogênicas. Além de proteínas, peptídeos antibacterianos ricos em arginina, como as defensinas salivares HNP1-3 (a-defensina 3) e HBD-3 (b-defensina 3) no tecido oral e no fluido crevicular gengival, parecem diminuir a suscetibilidade à cárie (HAJISHENGALLIS 2015). Presumidamente, a clivagem desses peptídeos resulta em arginina na saliva seguido de aumento na produção de amônio (NH_4^+), que aumenta o pH do biofilme e assim contribui para a redução da suscetibilidade à cárie (Ribeiro *et al.*, 2013).

Também recentemente, Lee *et al.* (2019) publicou um artigo sobre uma nova bactéria oral denominada *Streptococcus A12*, que foi isolada do biofilme de um indivíduo livre de cárie. Esta bactéria interfere muito com as propriedades de crescimento e virulência de *Streptococcus mutans*, produzindo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e desativando a produção de bacteriocina por meio de interferência na via CSP-ComDE.

A microbiota destes hospedeiros fornece resiliência a acidificação. Algumas espécies metabolizam o lactato em ácidos mais fracos, fazendo com que ocorra elevação do pH. No estudo de Willems (2016) há o relato que a *Candida albicans*, uma espécie acidúrica associada à cárie, através do seu metabolismo de lactato pode limitar a queda total do pH. Concomitantemente, a produção de álcool e amônia por bactérias orais como *Streptococcus* e *Actinomyces* inibem a acidificação (LIU 2012; LÓPEZ-LÓPEZ 2017).

No biofilme, as principais vias de geração de amônia são o metabolismo de arginina (através do sistema arginina deiminase) e a hidrólise da uréia pela enzima urease (LIU 2012). O nitrato salivar e a capacidade da microbiota em reduzi-lo para nitrito também é um efeito anti-cárie, devido a produção de amônia e óxido nítrico antimicrobiano ou através do consumo de lactato por espécies redutoras de nitrato (DOEL 2004; LI 2007). Em pH 5 ou menos, a decomposição ácida do nitrito para óxido nítrico ocorre (SCHREIBER 2010), o que pode diminuir a acidificação.

Em metagenomas de indivíduos livres de cárie foram identificados peptídeos antimicrobianos (como as bacteriocinas), diferente de quando comparado a indivíduos com experiência de cárie (BELDA-FERRE 2012). No estudo de López-López às bacteriocinas produzidas por *Streptococcus dentisani*, quando isoladas de indivíduos livres de cárie, inibiram o crescimento de várias espécies cariogênicas. Assim o metabolismo do hospedeiro e da microbiota contorna a queda de pH promovendo o aumento deste inibindo espécies cariogênicas, atuando na resiliência contra a cárie.

Através de um estudo voltado a composição do biofilme subgengival com 192 pessoas pertencentes a etnias diferentes, sendo elas não-hispânicos negros, brancos não-hispânicos, chineses e latinos, mostrou que a composição do biofilme subgengival diferiu significativamente entre elas, diferença que segundo os autores (MANSON *et al.* 2013), não foi dependente da dieta e diferenças culturais. Mesmo o estudo não apresentando dados suficientes para provar a consistência dos fatores ambientais ao longo de gerações, foi capaz de usar seus resultados para prever a etnia com base na composição do biofilme dentário de indivíduos aleatórios.

A identificação destes marcadores envolvidos na resiliência torna possível a identificação de indivíduos suscetíveis a doenças orais, permitindo que assim futuramente sejam criadas estratégias para tratamento de doenças antes que ela seja desenvolvida na população.

11. Influência da dieta no longo do tempo

Na cárie, os condutores de doença são principalmente carboidratos fermentáveis, quando estes consumidos em altas quantidades com intervalos de tempos curtos, em alta frequência (PITTS 2017). A microbiota fermenta estes carboidratos transformando-os em ácidos orgânicos. Quando este ácido ultrapassa a capacidade tampão da saliva (pH 6,5) o pH local cai. As espécies acidogênicas são adaptadas para este meio e ganham vantagem seletiva (MARSH 2003; ROSIER 2014). Com o passar do tempo a microbiota muda para uma comunidade eficiente (sacarolítica) e adaptada ao crescimento e metabolismo em meio ácido (MASH 2003). A medida que o pH atinge um nível crítico (abaixo de 5,5) a desmineralização do esmalte excede o processo de remineralização. Se persistir o meio ácido ou forem frequentes as quedas de pH uma lesão de cárie será formada (PITTS 2017).

A sacarose é considerada o carboidrato mais cariogênico, pois, além de ser fermentada por bactérias orais, é substrato para a síntese de polissacarídeos extracelulares (EPS) e intracelulares (IPS). Portanto, enquanto o ambiente de baixo pH desencadeia a mudança da microbiota oral para um comunidade cariogênica, os EPS promovem mudanças na composição da matriz dos biofilmes. Além disso, recentemente foi demonstrado que o biofilme formado na presença de sacarose apresenta baixas concentrações de Ca, Pi e F, que são íons críticos envolvidos na desmineralização e remineralização do esmalte e da dentina no meio bucal (PAES LEME 2008).

O biofilme e a frequência de ingestão de açúcar desempenharam um papel essencial na recidiva de cárie. As informações sobre hábitos alimentares durante o estudo de Tian (2015) mostraram que a frequência de ingestão de açúcar foi maior em um grupo de crianças com recidiva de cárie do que no grupo sem recidiva. A composição da comunidade bacteriana não foi significativamente diferente entre os grupos antes da terapia ou um mês após o tratamento. No entanto, sete meses após a terapia, os grupos sem recidiva e com recidiva se separaram em dois grupos diferentes, indicando que a estrutura da comunidade bacteriana diferiu significativamente durante a avaliação longitudinal. As redes de co-ocorrência revelaram que as espécies enriquecidas na recidiva tinham correlações muito mais estreitas e complexas entre si do que as espécies no biofilme de indivíduos sem recidiva. Mudanças no microbioma foram observadas ao longo do tempo, e as diferenças entre os grupos sem recidiva e com recidiva tornaram-se cada vez mais significativas até que a doença reapareceu. Foi observada uma mudança de composição relacionada à frequência de ingestão de açúcar.

A modulação da microbiota do biofilme oral pode ser alcançada em adultos também por meio de mudanças na dieta. A diversidade e a riqueza de espécies confirmam a noção de que um maior consumo de sacarose cria uma mudança da microbiota em direção a uma composição cariogênica. Esses achados mostram a relevância de uma mudança fundamental na condição cariogênica para modificar a ecologia do biofilme e prevenir a progressão da doença. (TIAN 2015)

12.Considerações finais

Baseado na literatura e nos artigos atuais, os mecanismos de manutenção em saúde, são aprimorados em indivíduos tolerantes. Esses mecanismos podem ser de origem microbiana, mas também no nível do hospedeiro (diferenças genéticas). Ao identificar marcadores positivos que estão envolvidos na resiliência, indivíduos suscetíveis que não os possuem poderiam ser identificados antes que a doença se desenvolvesse. Além disso, os mecanismos de manutenção da saúde podem ser ativamente aprimorados em novas estratégias de tratamento de doenças e assim melhorar a saúde em vez de tratar a doença. É necessário que se crie novas pesquisas sobre o funcionamento da saúde de pessoas resilientes a doenças orais.

REFERÊNCIAS

ABENO (Brasil). **Consenso das Diretrizes para o Ensino de Cárie Dentária nos Cursos de Graduação em Odontologia do Brasil**. In: ABENO. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: https://abeno.org.br/wp-content/uploads/2022/05/ensino_carie_abeno-laoha_-zmm_fcs_v2.pdf. Acesso em: 22 set. 2022.

Barraud N, Storey, M.V., Moore, Z.P., Webb, J.S., Rice, S.A., Kjelleberg, S. 2009. **Nitric oxide-mediated dispersal in single- and multi-species biofilms of clinically and industrially relevant microorganisms**. *Microb Biotechnol.* 2(3):370-378.

Belda-Ferre P, Alcaraz, L.D., Cabrera-Rubio, R., Romero, H., Simón-Soro, A., Pignatelli, M., Mira, A. 2012. **The oral metagenome in health and disease**. *ISME J* 6(1):46-56.

Benítez-Pérez A, Belda-Ferre, P., Simón-Soro, A., Mira, A. 2014. **Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms**. *BMC Genomics.* 15(311).

Bradshaw DJ, Homer, K.A., Marsh, P.D., Beighton, D. 1994. **Metabolic cooperation in oral microbial communities during growth on mucin**. *Microbiology.* 140(12):3407-3412.

Bretas, Liza Porcaro; Rocha, Marcelo Esteves; Vieira, Mariana Sant<Ana; Rodrigues, Ana Claudia Peres. **Fluxo salivar e capacidade tamponante da saliva como indicadores de susceptibilidade à doença cárie / Flow rate and buffering capacity of the saliva as indicators of the susceptibility to caries disease**. *Pesqui. bras. odontopediatria clín. integr* ; 8(3)set.-dez. 2008. graf, tab

Cosseau C, Devine, D.A., Dullaghan, E., Gardy, J.L., Chikatamarla, A., Gellatly, S., Yu, L.L., Pistolic, J., Falsafi, R., Tagg, J., Hancock, R.E. 2008. **The commensal *Streptococcus salivarius* k12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis**. *Infect Immun.* 76(9):4163-4175.

Cunha-Cruz J, Scott, J., Rothen, M., Mancl, L., Lawhorn, T., Brossel, K., Berg, J. 2013. **Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices.** J Am Dent Assoc. 144(5):e31-40.

David LA, Materna, A.C., Friedman, J., Campos-Baptista, M.I., Blackburn, M.C., Perrotta, A., Erdman, S.E., Alm, E.J. 2014. **Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales.** Genome Biol. 15(7):R89.

C. Dawes, G.N. Jenkins, C.H. Tongue, **The nomenclature of the integuments of the enamel surface of the teeth,** Br. Dent. J. 115 (1963) 65-68.

De Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. **Saliva composition and functions: a comprehensive review.** J Contemp Dent Pract. 2008 Mar 1;9(3):72-80. PMID: 18335122.

Dewhirst FE, Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C., Yu, W.H., Lakshmanan, A., Wade, W.G. 2010. **The human oral microbiome.** J Bacteriol 192(19):5002-5017.

Doel JJ, Hector, M.P., Amirtham, C.V., Al-Anzan, L.A., Benjamin, N., Allaker, R.P. 2004. **Protective effect of salivary nitrate and microbial nitrate reductase activity against caries.** Eur J Oral Sci. 112(5):424-428.

Everest-Dass AV, Jin, D., Thaysen-Andersen, M., Nevalainen, H., Kolarich, D., Packer, N.H. 2012. **Comparative structural analysis of the glycosylation of salivary and buccal cell proteins: Innate protection against infection by candida albicans.** Glycobiology. 22(11):1465-1479.

Fejerskov O. **Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease.** Community Dent Oral Epidemiol. 1997 Feb;25(1):5-12. doi: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00894.x. PMID: 9088687.

Folke C, Carpenter, S., Walker, B., Scheffer, M., Elmqvist, T., Gunderson, L., Holling, C.S. 2004. **Regime shifts, resilience, and biodiversity in ecosystem management.** Annu Rev Ecol Evol Syst. 35:557-581.

Manji F, Fejerskov, O. **Dental caries in developing countries in relation to the appropriate use of fluoride.** J Dent Res. 1990 Feb;69 Spec No:733-41; discussion 820-3. doi: 10.1177/00220345900690S143. PMID: 2179335.

Kidd EA, Fejerskov O. **What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms.** J Dent Res. 2004;83 Spec No C:C35-8. doi: 10.1177/154405910408301s07. PMID: 15286119.

Griffen AL, Beall, C.J., Campbell, J.H., Firestone, N.D., Kumar, P.S., Yang, Z.K., Podar, M., Leys, E.J. 2012. **Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16s pyrosequencing.** ISME J. (6):1176-1185.

HAY, D. I.; BENNICK, A.; SCHLESINGER, D.H.; MINAGUCHI, K.; MADAPALLIMATTAM, G.; SCHLUCKEBIER, S.K. **The primary structures of six human salivary acidic proline-rich proteins (PRP-1, PRP-2, PRP-3, PRP-4, PIFs and PIF-f).** Biochem J, v.255, p.15–21, 1988.

Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein MI, Koo H. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. Mol Oral Microbiol. 2017 Feb;32(1):24-34. doi: 10.1111/omi.12152. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26714612; PMCID: PMC4929038.

Hezel MP, Weitzberg, E. 2015. **The oral microbiome and nitric oxide homeostasis.** Oral Dis. 21(1):7- 16.

HMP-Consortium. 2012. **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome.** Nature. 13(486):207-214.

Holmes J, Lynch E . **Clinical reversal of occlusal pit and fissure carious lesions (OPFCLs).** IADR Abstract, 2003.

HOMD. Human Oral Microbiome Database. *In*: GRANT: RO1-DE016937. **"A Foundation for the Oral Microbiome and Metagenome" from The National Institute of Dental and Craniofacial Research.** . [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.homd.org/>. Acesso em: 22 set. 2022.

Huang X, Palmer SR, Ahn S-J, Richards VP, Williams ML, Nascimento MM, Burne RA. 2016. **A highly arginolytic *Streptococcus* species that potently antagonizes *Streptococcus mutans*.** *Appl Environ Microbiol* 82:2187–2201. <https://doi.org/10.1128/AEM.03887-15>.

Jenkinson HF, Lappin-Scott HM. **Biofilms adhere to stay.** *Trends Microbiol.* 2001 Jan;9(1):9-10. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01891-6. PMID: 11252255.

Jorth P, Turner, K.H., Gumus, P., Nizam, N., Buduneli, N., Whiteley, M. 2014. **Metatranscriptomics of the human oral microbiome during health and disease.** *MBio.* 5(2):e01012-01014.

Joshi V, Matthews, C., Aspiras, M., de Jager, M., Ward, M., Kumar, P. 2014. **Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem.**

Kilian M, Chapple, I.L., Hannig, M., Marsh, P.D., Meuric, V., Pedersen, A.M., Tonetti, M.S., Wade, W.G., Zaura, E. 2016. **The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals.** *Br Dent J.* 221(10):657-666.

Krasse B. 2001. **The vipeholm dental caries study: Recollections and reflections 50 years later.** *J Dent Res.* 80(9):1785-1788.

Koopman JE, Wilfred F. M. R[^]ling, Mark J. Buijs, Christopher H. Sissons, Jacob M. ten Cate, Bart J. F. Keijser, Wim Crielaard, Egija Zaura. 2014. **Stability and resilience of oral microcosms toward acidification and candida outgrowth by arginine supplementation.** *Microbial Ecology.*

Lee K, Walker AR, Chakraborty B, Kaspar JR, Nascimento MM, Burne RA. **Novel Probiotic Mechanisms of the Oral Bacterium *Streptococcus* sp. A12 as Explored with Functional Genomics.** Appl Environ Microbiol. 2019 Oct 16;85(21):e01335-19. doi: 10.1128/AEM.01335-19. PMID: 31420345; PMCID: PMC6803316.

Lehtonen OP, Gråhn, E.M., Ståhlberg, T.H., Laitinen, L.A. 1984. **Amount and avidity of salivary and serum antibodies against *streptococcus mutans* in two groups of human subjects with different dental caries susceptibility.** Infect Immun. 43(1):308-313.

Li H, Thompson, I., Carter, P., Whiteley, A., Bailey, M., Leifert, C., Killham, K. 2007. **Salivary nitrate--an ecological factor in reducing oral acidity.** Oral Microbiol Immunol. 22(1):67-71.

Liu Y, Hu, T., Zhang, J., Zhou, X. 2006. **Characterization of the actinomyces naeslundii ureolysis and its role in bacterial aciduricity and capacity to modulate ph homeostasis.** Microbiol Res 2006;161(4):304-10 Epub 2006 Jan 18.

López-Santacruz HD, López-López A, Revilla-Guarinos A, Camelo-Castillo A, Esparza-Villalpando V, Mira A, Aranda-Romo S. ***Streptococcus dentisani* is a common inhabitant of the oral microbiota worldwide and is found at higher levels in caries-free individuals.** Int Microbiol. 2021 Nov;24(4):619-629. doi: 10.1007/s10123-021-00222-9. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34731341.

MALTZ, Marisa; TENUTA, Livia Maria Andaló; GROISMAN, Sonia; CURY, Jaime A. **Cariologia: Conceitos Básicos, Diagnóstico e Tratamento Não Restaurador.** [S. l.: s. n.], [2016]

Mason, M.R., Nagaraja, H.N., Camerlengo, T., Joshi, V., and Kumar, P.S. (2013).

Deep sequencing identifies ethnicity-specific bacterial signatures in the oral microbiome. PLoSONE 8:e77287. doi:10.1371/journal.pone.0077287

Marsh PD. 1994. **Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease.** Adv Dent Res 8(2):263-271.

Marsh PD. 2003. **Are dental diseases examples of ecological catastrophes?** *Microbiology*. 149(Pt 2):279-294.

Mira A, Artacho, A., Camelo-Castillo, A., Garcia-Esteban, S., Simon-Soro, A. 2017. **Salivary immune and metabolic marker analysis (simma): A diagnostic test to predict caries risk.** *Diagnostics (Basel)*. 7(3):E38.

NASCIMENTO, D.F.F.; SILVA, A.M. e MARCHINI L. **O papel das bactérias orais em doenças sistêmicas.** *Revista. ABO Nacional*, v. 14, n. 2, p. 117-122, 2006.

Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Tagami J, Twetman S, Tsakos G, Ismail A. **Dental caries.** *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 25;3:17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30. PMID: 28540937.

Rasiah IA, Wong L, Anderson SA, Sissons CH. **Variation in bacterial DGGE patterns from human saliva: over time, between individuals and in corresponding dental plaque microcosms.** *Arch Oral Biol*. 2005 Sep;50(9):779-87. doi: 10.1016/j.archoralbio.2005.02.001. Epub 2005 Mar 5. PMID: 15970209.

Ribeiro, T.R., Dria, K.J., de Carvalho, C.B. *et al.* (2013). **Salivary peptide profile and its association with early childhood caries.** *Int J Paediatr Dent* 23: 225–234.

Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP. **Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet?** *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Jul 16;4:92. doi: 10.3389/fcimb.2014.00092. PMID: 25077073; PMCID: PMC4100321.

Samnieng P, Ueno M, Shinada K, Zaitso T, Wright FA, Kawaguchi Y. **Association of hyposalivation with oral function, nutrition and oral health in community-dwelling elderly Thai.** *Community Dent Health*. 2012 Mar;29(1):117-23. PMID: 22482262.

Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. **Dental caries.** *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):51-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2. PMID: 17208642.

Schreiber F, Stief P, Gieseke A, Heisterkamp IM, Verstraete W, de Beer D, Stoodley P. **Denitrification in human dental plaque.** BMC Biol. 2010 Mar 22;8:24. doi: 10.1186/1741-7007-8-24. PMID: 20307293; PMCID: PMC2859859.

Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. **Relationship between periodontal infections and systemic disease.** Clin Microbiol Infect. 2007 Oct;13 Suppl 4:3-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x. PMID: 17716290.

Simón-Soro Á, D'Auria G, Collado MC, Džunková M, Culshaw S, Mira A. **Revealing microbial recognition by specific antibodies.** BMC Microbiol. 2015 Jul 2;15:132. doi: 10.1186/s12866-015-0456-y. PMID: 26134992; PMCID: PMC4489363.

Siqueira WL, *et al.* **Acquired enamel pellicle and its potential role in oral diagnostics.** Ann N Y Acad Sci. 2007 Mar;1098:504-9.

THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica. 2.** ed. São Paulo: Ed. Santos, 1995.

Tian J, Qin M, Ma W, Xia B, Xu H, Zhang Q, Chen F. **Microbiome interaction with sugar plays an important role in relapse of childhood caries.** Biochem Biophys Res Commun. 2015 Dec 4-11;468(1-2):294-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.110. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26505801.

Wang J, Qi, J., Zhao, H., He, S., Zhang, Y., Wei, S., Zhao, F. 2013. **Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease.** Sci Rep. 3(1843):doi: 10.1038/srep01843.

Welin J, Wilkins JC, Beighton D, Wrzesinski K, Fey SJ, Mose-Larsen P, Hamilton IR, Svensäter G. **Effect of acid shock on protein expression by biofilm cells of *Streptococcus mutans*.** FEMS Microbiol Lett. 2003 Oct 24;227(2):287-93. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00693-1. PMID: 14592721.

Werneck, RI, Mira, MT, e Trevilatto, PC (2010). **Uma revisão crítica: uma visão geral da influência genética na cárie dentária.** Dis. Oral 16, 613-623. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01675.x Wikoff, WR, Anfora, AT,

Willems HM, Kos K, Jabra-Rizk MA, Krom BP. **Candida albicans in oral biofilms could prevent caries.** Pathog Dis. 2016 Jul;74(5):ftw039. doi: 10.1093/femspd/ftw039. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27129365.

Lista de figuras

Figura 1: Fluxograma

