

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ELEN DARLISE MARQUES WALTERMANN

***CANDIDA* SPP. E CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA
E META-ANÁLISE**

PORTO ALEGRE

2018

Elen Darlise Marques Waltermann

***CANDIDA SPP. E CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA
E META-ANÁLISE***

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica – Cariologia e Dentística.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Alex Arthur
Co-orientadora: Profa. Dra. Juliana Balbinot Hilgert

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Waltermann, Elen Darlise Marques

Candida spp. e cárie dentária: uma revisão sistemática da literatura e meta-análise / Elen Darlise Marques Waltermann. -- 2018.

47 f.

Orientadora: Rodrigo Alex Arthur.

Coorientadora: Juliana Balbinot Hilgert.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Odontologia. 2. Candida spp.. 3. Cárie dentária. 4. Microbiologia. I. Arthur, Rodrigo Alex, orient. II. Hilgert, Juliana Balbinot, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha filha Maria Fernanda Marques Waltermann Delabary. Por ser essa criança e filha tão espetacular, compreensiva e colaborativa, apesar da pouca idade, principalmente nos momentos em que não pude estar presente como gostaria e por algumas vezes, me ajudar na formatação deste trabalho. Dedico também a meus pais, Margarida e Caio Flávio e irmão Fagner, por estarem sempre presentes, mesmo que não fisicamente, mas sempre me apoiam incondicionalmente nas “minhas loucuras”. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador Dr. Rodrigo Alex Arthur pela paciência, compreensão e sobretudo pela maneira como soube adaptar a realização deste estudo às minhas possibilidades.

Ao amigo Doutorando Gustavo Eidt pela generosidade, colaboração, pelos ensinamentos e pela organização no desenvolvimento do nosso trabalho.

Aos colegas do mestrado, da minha e de outras turmas que sempre estiveram dispostos a trocar e compartilhar conhecimentos.

Agradeço a Me. Luisa Mercado, em nome do Laboratório de Bioquímica e Microbiologia Bucal, LABIM pela excelente receptividade.

Agradeço ao Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing, em nome do programa de pós-graduação em odontologia da UFRGS, por proporcionar a oportunidade de realizar esse mestrado.

Á minha grande família que de longe, sempre me apoiou e ajudou de todas as formas que puderam.

RESUMO

***Candida spp* e cárie dentária: uma revisão sistemática da literatura e meta-análise**

A participação de fungos do gênero *Candida* na cárie dentária ainda é controversa. Enquanto alguns estudos sugerem que esses microrganismos podem modular os biofilmes tornando-os mais virulentos e cariogênicos, outros estudos sugerem que o potencial cariogênico dos biofilmes podem ser reduzidos na presença desses microrganismos. Apesar de uma recente revisão sistemática e meta-análise revelar uma relação entre presença de *Candida albicans* na cavidade bucal e ocorrência de cárie precoce da infância, dados referentes à relação entre presença de *Candida spp.* na cavidade bucal e cárie dentária em indivíduos de outras faixas etárias ainda não foram compilados. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar por meio de uma revisão sistemática seguida de meta-análise se a presença de *Candida spp.* ou outros fungos na cavidade bucal está associada com cárie dentária. Os artigos foram selecionados através de busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, EMBASE e LILACS, sem restrições de idioma e data de publicação. Foram incluídos estudos que reportaram cárie dentária em humanos e presença de *Candida spp.* ou outros fungos/leveduras na saliva e/ou biofilme dental cárie dentária. A qualidade da evidência foi avaliada seguindo protocolo do *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* e classificada como boa, regular ou ruim. A extração de dados foi feita de forma independente por dois investigadores e casos de discordância foram resolvidos por um terceiro investigador. Após a exclusão de títulos duplicados, seleção inicial pelo título e pelo conteúdo dos resumos e após inclusão de estudo por busca manual, 129 trabalhos foram lidos na íntegra. Oitenta e dois estudos foram selecionados para extração de dados, sendo que foi possível realizar extração completa de dados de 42 estudos que foram também utilizados na meta-análise. Modelo de efeito randômico foi utilizado na meta-análise e razão de prevalência e razão de chances foram calculadas considerando 95% de intervalo de confiança. A análise dos dados extraídos demonstrou que, independentemente da idade, indivíduos que apresentavam *Candida spp.* na cavidade oral tiveram uma prevalência de cárie cerca de 86% maior quando comparados aos indivíduos que não apresentavam *Candida spp.* na cavidade oral. A análise de subgrupos demonstrou que em indivíduos com idade média de até 6 anos a presença de *Candida spp.* esteve relacionada a uma prevalência de cárie cerca de 2 vezes maior, enquanto que, para os grupos etários com idade entre 6 e 18 anos ou idade média superior a 18 anos, a prevalência foi 96% ou 44% maior,

respectivamente e sempre comparando à prevalência de cárie de indivíduos do mesmo grupo etário sem presença de tais fungos. Os resultados da presente revisão sistemática e meta-análise sugerem que, independentemente da idade, os indivíduos com presença de *Candida* spp. têm uma maior prevalência de cárie dentária quando comparados aos indivíduos que não apresentam esses microrganismos na cavidade bucal.

Palavras-chaves: *Candida spp*; cárie dentária; fungos.

ABSTRACT

***Candida* spp. and dental caries: a systematic review and meta-analysis**

The role of fungi of genus *Candida* in dental caries is still controversial. While some studies have suggested that these microorganisms can modulate biofilms making them more virulent and cariogenic, other studies suggest that the cariogenic potential of biofilms can be reduced in the presence of these microorganisms. Even though a recent systematic review and meta-analysis reveals a relationship between the presence of *Candida albicans* in the oral cavity and the occurrence of early childhood caries, data on the relationship between the presence of *Candida* spp. in the oral cavity and dental caries in individuals of other age groups were not compiled. Therefore, the aim of this study was to evaluate by means of a systematic review followed by meta-analysis if the presence of *Candida* spp. or other fungi in the oral cavity is associated with dental caries. The articles were selected through electronic search in the databases MEDLINE/PUBMED, EMBASE and LILACS, without restrictions of language and date of publication. Studies that reported dental caries in humans and the presence of *Candida* spp. or other fungi in saliva and/or dental biofilm were included. Quality of evidence was assessed following the protocol of the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies and classified as good, fair or poor. The data extraction was done independently by two investigators and cases of disagreements were solved by a third investigator. After exclusion of duplicate titles, initial selection by title and content of abstracts, and after inclusion of a study by manual search, 129 papers were selected for full-reading. Eighty-two studies were selected for data extraction, and it was possible to perform complete data extraction from 42 studies that were also used in the meta-analysis. Random effect model was used in the meta-analysis and prevalence ratio and odds ratio were calculated considering 95% confidence interval. The analysis of data extracted showed that, independent of age, individuals with *Candida* spp. in the oral cavity had a prevalence of caries about 86% higher when compared to individuals who did not present *Candida* spp. in the oral cavity. Subgroup analysis showed that in individuals with mean age up to 6 years the presence *Candida* spp. was related to a prevalence of caries about 2 times higher, while for the groups from 6 to 18 years of age or mean age over 18 years, the prevalence was 96% or 44% higher, respectively and always compared to the caries prevalence of individuals in the same age group without these fungi. The results of the present

systematic review and meta-analysis suggest that, regardless of age, individuals with the presence of *Candida* spp. have a higher prevalence of dental caries when compared to individuals without these microorganisms in the oral cavity.

Keywords: *Candida spp.*; dental caries; fungi.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com idade média de até 6 anos

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com idade superior a 6 anos ou com média de idade entre 6 a 18 anos

Tabela 3. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com média de idade superior a 18 anos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Figura 2. Meta-análise de todos os estudos com dados completos incluídos na revisão sistemática (n=42). M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

Figura 3. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com idade média de até 6 anos de idade. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

Figura 4. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com idade superior a 6 anos ou com média de idade entre 6 a 18 anos. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

Figura 5. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com média de idade superior a 18 anos. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

Figura 6. Meta-análise do subgrupo de estudos que reportaram contagens de *Candida* spp, fungos e/ou leveduras na cavidade bucal. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

Figura 7. Meta-análise do subgrupo de estudos que reportaram experiência de cárie dentária nos participantes. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 MATERIAIS E MÉTODOS	5
3.1 PERGUNTA DE PESQUISA	5
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS	5
3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	7
3.4 ANÁLISE DOS DADOS	7
4 RESULTADOS	9
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	30
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
8 ANEXO 1	37
9 ANEXO 2	42

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença biofilme-dieta dependente que se desenvolve a partir da interação de determinados fatores, como por exemplo, presença de dentes susceptíveis sobre os quais são formados biofilmes microbianos que constantemente expostos a carboidratos da dieta podem promover desmineralização dos tecidos dentais (Kidd e Fejerskov, 2004). Uma recente revisão sistemática seguida de meta-regressão sugere que essa doença afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo (Al-Hebshi *et al.*, 2015; Kassebaum *et al.*, 2015). O desenvolvimento de lesões de cárie em tecidos dentários envolve um processo biológico dinâmico, em que os ácidos produzidos pela fermentação dos carboidratos da dieta afetam a integridade desses tecidos, alterando o equilíbrio físico-químico entre a superfície dental e o meio externo, o que favorece perda de minerais (Dawes, 2003).

A constante acidificação do meio bucal em decorrência da ingestão frequente de açúcares da dieta resulta na proliferação de microrganismos ácido-tolerantes e acidogênicos, sendo esse um processo seletivo que resulta na ruptura da homeostasia microbiana do biofilme dental (Marsh, 2010). Assim, mudanças tanto na composição microbiana quanto na atividade metabólica dos biofilmes estão intimamente relacionados ao desenvolvimento da cárie dentária (Richards *et al.*, 2017).

Nesse contexto, os *Streptococcus mutans* têm sido historicamente considerados como um dos principais microrganismos cariogênicos. Além de acidúricos e acidogênicos, os *S. mutans* são capazes de converter efetivamente a sacarose da dieta em ácidos e produzir glicanos extracelulares (polissacarídeos extracelulares insolúveis) usando exoenzimas denominadas glicosiltransferases (Gtfs). Esses glicanos insolúveis produzidos pela glicosiltransferase B (GtfB) fornecem sítios de ligação bacterianos e formam o núcleo da matriz extracelular do biofilme dental (Bowen e Koo, 2011). Os glicanos são polímeros formados pela união de milhares de moléculas de glicose ligadas por ligações do tipo α - (1-3), o que confere pegajosidade ao biofilme dental. Além disso, essa natureza pegajosa do glicano facilita a aderência das bactérias ao dente e aumentando a resistência ao seu descolamento por forças mecânicas normais, como mastigação e deglutição e facilitando a aderência das bactérias ao dente (Bowen e Koo, 2011). Não obstante esses glicanos tornam o biofilme dental mais poroso, aumentando o seu potencial cariogênico (Dibdin e Shellis, 1988). Além disso, os *S. mutans* também expressam proteínas de membrana, chamadas de proteínas ligadoras de glicanos (*glucan*

binding proteins - Gbps), cujo papel é de mediar a adesão desses microrganismos aos glicanos insolúveis presente na matriz do biofilme (Rolla, 1989).

É importante considerar que a cavidade bucal dos seres humanos é habitada por mais de 700 espécies de microrganismos, na maior parte espécies bacterianas comensais necessárias para manter o equilíbrio do ecossistema bucal (Marsh, 2010). Estudos recentes têm elucidado o metagenoma da cavidade bucal em condições de saúde e doença, com foco na composição microbiana do biofilme dental e das cavidades de cárie. Relata-se que a cavidade bucal apresenta comunidades microbianas complexas formadas por dezenas de espécies bacterianas cuja composição difere entre condições de saúde e de doença, o que sugere que a doença cárie é uma doença polimicrobiana (Belda-Ferre *et al.*, 2012). Dessa forma, embora os *S. mutans* sejam frequentemente citados como o principal patógeno bacteriano responsável pela cárie dentária, esses resultados indicam que esses microrganismos não agem sozinhos.

Candida spp. pode desempenhar um papel importante na etiopatogenia da cárie devido sua natureza acidúrica e acidogênica e sua capacidade de desenvolver biofilmes espessos, fermentar açúcares da dieta e produzir enzimas que degradam colágeno, o que é especialmente importante no que se refere ao desenvolvimento de cárie em dentina (Pereira *et al.*, 2018). Apesar dessas características inerentes aos microrganismos cariogênicos, a cariogenicidade de *Candida* spp. ou mesmo de outros fungos ainda é controversa.

Estudos *in vitro* e estudos realizados em ratos têm sugerido que quando *Candida* spp é co-cultivada com *S. mutans* o biofilme dental formado torna-se mais virulento. A presença de *S. mutans* aumenta significativamente a colonização do biofilme por *Candida albicans* (Gregoire *et al.*, 2011). Na presença de *S. mutans*, as enzimas GtfB ligam-se na superfície de *C. albicans* fazendo com que esses microrganismos tornem-se aptos a sintetizarem glicanos extracelulares insolúveis (Gregoire *et al.*, 2011). Conseqüentemente, há um maior acúmulo de biofilme de forma que a arquitetura tridimensional desse biofilme mostra colônias de *S. mutans* circundadas por células fúngicas, com matriz rica em polissacarídeos extracelulares (Falsetta *et al.*, 2014). O resultado disso são biofilmes mais cariogênicos capazes de levar ao desenvolvimento de lesões cariosas mais extensas em ratos co-infectados por *S. mutans* e por *C. albicans* (Falsetta *et al.*, 2014). Estudos clínicos, por sua vez, demonstram que *Candida* spp. É frequentemente isolada de biofilmes associados à dentes cariados ((Fragkou *et al.*, 2016); (De Carvalho *et al.*, 2006)). Porém, outros estudos têm sugerido que apesar de

Candida albicans apresentar potencial cariogênico para dentina(Andrade, 2017), seu potencial cariogênico para esmalte é reduzido(Eidt, 2017) e que a associação entre *S. mutans* e *Candida albicans* reduz o potencial cariogênico dos biofilmes de *S. mutans* (de Andrade, 2017; Eidt, 2017; Willems *et al.*, 2016; Klinke *et al.*, 2011).

Nesse sentido, uma recente revisão sistemática de literatura e meta-análise sugere que crianças que apresentam *Candida albicans* na cavidade bucal possuem uma chance 5 vezes maior apresentar cárie precoce da infância (Xiao *et al.*, 2018). Nesse trabalho, os autores avaliaram estudos transversais com crianças de 1-5 anos de idade, que apresentavam ou não cárie precoce da infância. Amostras de saliva, biofilme dental, esfregaço de mucosa e de dentina cariada foram coletadas para cultivo e determinação da presença ou não de *Candida albicans* na cavidade bucal dessas crianças. Os resultados da meta-análise confirmaram a associação entre a presença de *C. albicans* na cavidade bucal e cárie precoce da infância. Ou seja, esses autores mostraram que a prevalência de *C. albicans* em crianças com cárie precoce de infância foi significativamente maior do que em crianças livres de cárie. Apesar do indicativo de que *Candida albicans* está associada a cárie na dentição decídua, ainda são escassos os dados referentes à relação entre presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária em indivíduos de outras faixas etárias.

2 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi avaliar se a presença de *Candida* spp. ou de outros fungos na cavidade bucal está associada com cárie dentária.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PERGUNTA DE PESQUISA

O protocolo desta revisão sistemática foi reportado conforme a lista de verificação PRISMA – P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*) (Moher *et al.*, 2015). O presente estudo foi baseado na seguinte pergunta: “Presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal está associada com cárie dentária?”

Para realização desta revisão sistemática, foi utilizada a estratégia PECO, representada a seguir:

Problema:

Colonização da cavidade bucal humana por *Candida* spp. ou outros fungos

Exposição:

Presença de *Candida* spp. ou outros fungos na saliva, mucosa e/ou biofilme dental

Controle:

Ausência de *Candida* spp. ou outros fungos na saliva, mucosa e/ou biofilme dental

Desfecho:

Cárie dentária

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Os artigos foram selecionados através de busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, EMBASE e LILACS utilizando uma combinação de termos livres (“free terms”) e de termos indexados (“MESH terms”) de acordo com cada base de dados. Não houve restrição de idioma nem restrição quanto a data de publicação. A busca foi realizada no dia 13 de março de 2018 e não houve consulta/busca em literatura cinza.

As estratégias de busca estão descritas abaixo:

MEDLINE/PUBMED

#1 biofilm[MeSH Terms] OR biofilm OR dental plaque[MeSH Terms] OR dental plaque OR mouth[MeSH Terms] OR mouth OR saliva[MeSH Terms] OR saliva OR dental enamel [MeSH Terms] OR dental enamel OR dentin [MeSH Terms] OR dentin OR tooth[MeSH Terms] OR tooth

#2 dental caries[MeSH Terms] OR dental caries OR root caries[MeSH Terms] OR root caries OR carious OR decay OR cavity OR cavities OR white spot* OR tooth demineralization [MeSH Terms] OR tooth demineralization OR streptococcus[MeSH Terms] OR streptococcus OR s mutans OR mutans OR lactobacillus[MeSH Terms] OR lactobacillus OR DMF index[MeSH Terms] OR ICDAS OR dental caries susceptibility [MeSH Terms]

#3 candida[MeSH Terms] OR candida OR c albicans OR albicans OR candidiasis[MeSH Terms] OR candidiasis OR candidosis OR yeasts[MeSH Terms] OR yeast* OR fungi[MeSH Terms] OR fungus[MeSH Terms]

#4 #1 AND #2 AND #3

EMBASE

#1 biofilm OR tooth plaque OR mouth OR enamel OR dentin

#2 dental caries OR tooth disease OR streptococcus OR lactobacillus

#3 candida OR candida albicans OR candidiasis OR yeast OR fungus

#4 #1 AND #2 AND #3

LILACS

#1 biofilm OR tooth plaque OR mouth OR enamel OR dentin

#2 dental caries OR tooth disease OR streptococcus OR lactobacillus

#3 candida OR candida albicans OR candidiasis OR yeast OR fungus

#4 #1 AND #2 AND #3

Nesta revisão sistemática foram incluídos estudos epidemiológicos e experimentais, como estudos prospectivos, estudos transversais e de caso-controle que reportaram presença de *Candida* spp. ou outros fungos na saliva e/ou biofilme dental e cárie dentária em humanos. Foram excluídas revisões de literatura, estudos em animais, estudos que apresentavam apenas o resumo, relatos de casos, séries de casos e estudos que não relacionavam *Candida* spp. ou outros fungos na saliva e/ou biofilme dental com cárie dentária.

Os resultados da busca eletrônica foram importados para o software JabRef e os títulos duplicados foram excluídos. Dois investigadores avaliaram independentemente a elegibilidade dos artigos identificados pela busca eletrônica. O título e o resumo dos artigos incluídos foram inicialmente avaliados de acordo com os critérios acima

descritos, e o texto completo dos artigos potencialmente elegíveis foi lido na íntegra. Se os dois investigadores apresentassem diferentes opiniões e não chegassem à um consenso acerca da elegibilidade, um terceiro investigador decidiria se o artigo seria incluído ou não nessa revisão sistemática.

Busca manual foi então realizada na lista de referências dos artigos incluídos, e títulos potencialmente elegíveis foram analisados da mesma forma descrita acima. A lista de todos os trabalhos excluídos após leitura na íntegra pode ser consultada no ANEXO 1.

3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi feita de forma independente por dois investigadores, utilizando uma planilha no Excel, desenvolvida especificamente para esta revisão sistemática, na qual foram descritos dados dos estudos como origem da população avaliada, número de participantes do estudo, idade média dos participantes e/ou intervalo de idade dos participantes, número de participantes que possuíam ou não *Candida spp.* ou outros fungos na saliva e/ou biofilme dental, número de participantes que apresentavam ou não apresentavam cárie dentária, contagens de *Candida spp.* ou outros fungos, critério de diagnóstico de cárie utilizado em cada estudo, bem como experiência de cárie dos participantes. De posse desses dados foram calculadas prevalências de *Candida spp.* ou outros fungos e de cárie dentária nas populações avaliadas. Em caso de discordâncias na extração dos dados, consenso foi obtido mediante análise por um terceiro investigador. Os autores dos artigos incluídos foram contactados via e-mail quando os dados necessários para essa revisão sistemática não estavam adequadamente reportados nos artigos.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

3.4.1 Meta-análise

O software Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, 2014) foi usado para metanálise. O desfecho primário foi classificado como presença de cárie dentária. O tamanho do efeito foi expresso em razão de prevalência (RP) e em razão de chances (*odds ratio* - OR) associadas à 95% do intervalo de confiança (IC 95%). Usou-se na meta-análise modelo de efeito randômico de Mantel-Haenszel. Heterogeneidade estatística foi avaliada com base no valor de p estimado pelo teste Q de Cochran e pelo valor do teste de Inconsistência (I^2). Heterogeneidade estatística foi considerada quando

$p < 0,10$ para o teste Q e $I^2 \geq 50\%$. As seguintes análises de subgrupos foram realizadas: a) em relação aos diferentes grupos etários; b) em relação aos estudos que reportaram contagens de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal; c) em relação aos estudos que reportavam experiência de cárie na população estudada.

3.4.2 Análise da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada por meio de uma ferramenta (*Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*) disponível online no website <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.

As seguintes perguntas foram avaliadas em cada um dos trabalhos:

- 1) A pergunta de pesquisa no trabalho em questão é clara e objetiva?
- 2) A população foi claramente especificada e definida?
- 3) Houve uniformidade de população e de critérios de inclusão e de exclusão?
- 4) Houve justificativa de tamanho amostral?
- 5) Houve categorização da exposição?
- 6) A medida de exposição é confiável?
- 7) A exposição foi acessada mais de uma vez?
- 8) A medida do desfecho é confiável?
- 9) Examinadores do desfecho estavam cegos para a exposição?
- 10) Os confundidores foram medidos e ajustados estatisticamente?

As perguntas foram respondidas como “sim”, “não” ou “NR” (não foi possível determinar/ não reportado). Trabalhos que apresentaram pelo menos 80% das perguntas respondidas como “sim” foram classificados como qualidade “boa”; aqueles que apresentaram de 40% a 70% das perguntas respondidas como “sim” foram classificados como “razoável” e aqueles trabalhos que apresentaram até 30% das perguntas respondidas como “sim” foram classificados como “ruim”. A análise da qualidade dos dados foi feita de forma independente por dois investigadores, utilizando uma planilha no Excel. Em caso de discordâncias na extração dos dados, consenso foi obtido mediante análise por um terceiro investigador.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A estratégia de busca eletrônica nas bases de dados identificou 6686 estudos. Um total de 1309 títulos duplicados foram removidos resultando em 5377 títulos. Após a leitura dos títulos, 5094 artigos foram excluídos, resultando em 283 trabalhos que tiveram seus resumos lidos na íntegra. Nesse momento, 155 trabalhos foram excluídos, resultando em 128 trabalhos que foram lidos na íntegra. Após essa leitura, um estudo foi incluído com base na busca manual da lista de referências desses trabalhos, resultando, portanto, num total de 129 trabalhos. Desses, 47 artigos foram excluídos após a leitura na íntegra por: se tratarem de estudos *in vitro* (24 trabalhos); não apresentava dados referentes à prevalência ou experiência de cárie na população estudada (1 estudo); não reportava presença de *Candida* na saliva e/ou biofilme (1 estudo); não apresentava grupo de indivíduos livres de cárie (1 estudo); não apresentava indivíduos sem a presença de *Candida* na saliva e/ou biofilme (1 estudo); estudo *in situ* (1 estudo); não avaliavam *Candida* spp. ou outros fungos (2 estudos); estudos em ratos (2 estudos); avaliava clinicamente lesões de cárie radicular e o tratamento necessário (1 estudo); não avaliavam relação entre microbiota (*Candida* spp. ou outros fungos) e cárie dentária (5 estudos); apresentavam a mesma população de outros quatro estudos que foram incluídos (8 estudos). Dessa forma, 82 artigos foram incluídos nessa revisão sistemática. Em 40 artigos os dados foram parcialmente extraídos pois os dados disponíveis não permitiram estimar adequadamente os desfechos de prevalência de *Candida* spp. ou outros fungos ou de cárie dentária. Nesse caso, todos os autores correspondentes desses artigos foram contatados via e-mail em três momentos distintos solicitando complementação de dados. Uma lista dos artigos com dados incompletos pode ser consultada no ANEXO 2. Os dados foram adequadamente extraídos de 42 artigos e a meta-análise foi realizada com os dados de todos os 42 artigos completos (Figura 1).

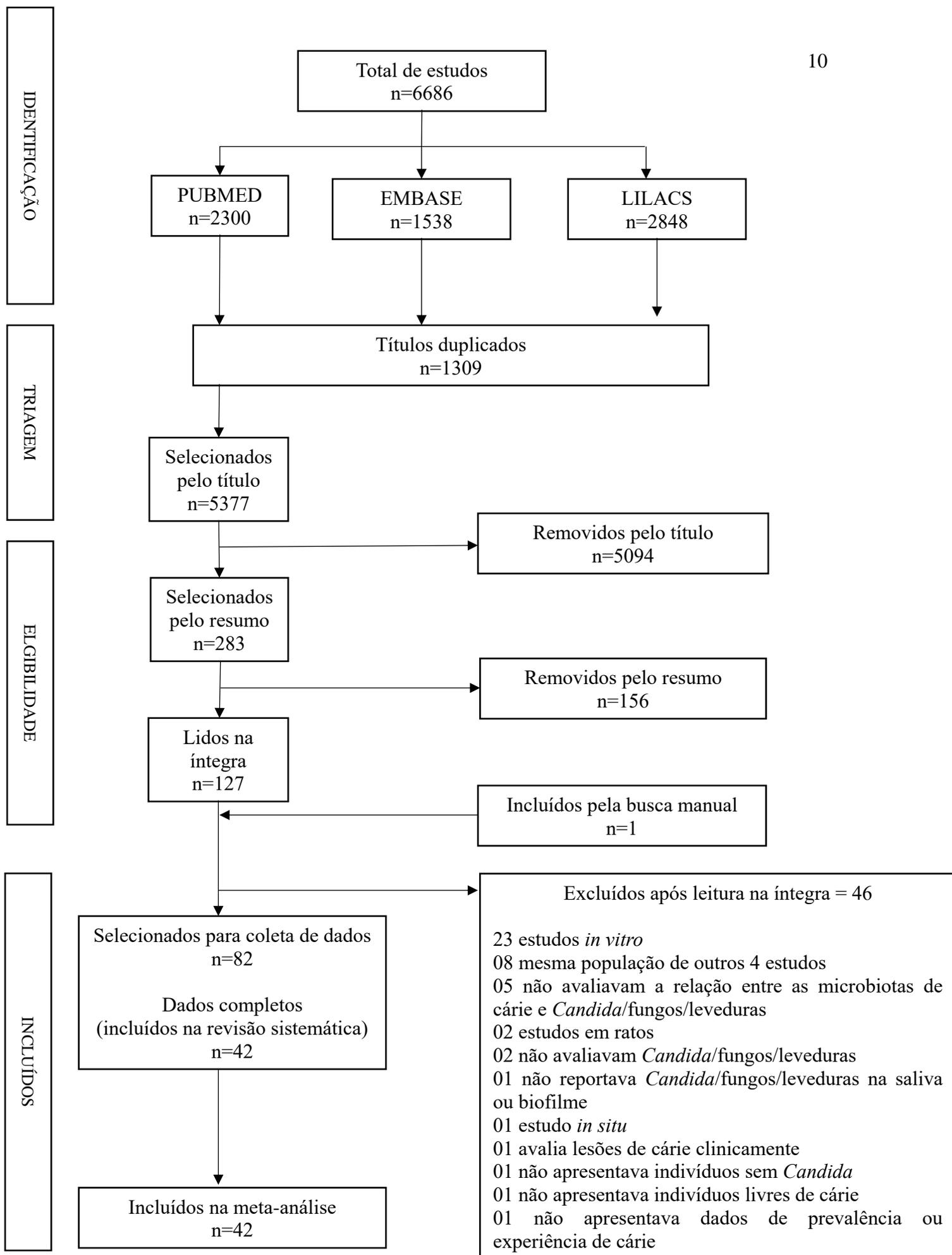


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS COM DADOS COMPLETAMENTE EXTRAÍDOS (N=42)

Os artigos cujos dados foram completamente extraídos foram publicados no período de 1954 a 2017, totalizando cerca de 6762 indivíduos avaliados, com idade variando de 1 a 88 anos. Em relação à localização geográfica dos participantes, 12 trabalhos foram realizados na Ásia (2017 participantes), 1 trabalho realizado na Oceania (95 participantes), 19 trabalhos realizados na Europa (3767 participantes) e 10 trabalhos realizados nas Américas (883 participantes). Saliva foi exclusivamente utilizada como amostra clínica para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos em 24 trabalhos, enquanto que biofilme dental foi exclusivamente utilizado como amostra clínica em 5 trabalhos. Em 5 trabalhos saliva e biofilme foram coletados de forma conjunta. Dentina e biofilme, dentina e saliva ou swab de mucosas também foram utilizados para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos nos trabalhos restantes (8 trabalhos). Cultivo em meio de cultura específico foi o método utilizado na maioria dos trabalhos (36 trabalhos) para detecção de *Candida* spp. ou outros fungos, enquanto que em 6 trabalhos a identificação foi realizada associando cultivo em meio de cultura específico com análises de biologia molecular (Tabelas 1 a 3).

Somente 7 trabalhos reportaram as contagens gerais médias de *Candida* spp. ou outros fungos nas amostras clínicas (contagens variando de 0,55 a 4,12 log UFC). Os demais trabalhos não informaram as contagens de *Candida* spp. ou outros fungos. De forma geral, de 7,7% a 78% dos participantes apresentaram *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal. Diagnóstico de cárie dentária usando CPO/ceo seguindo critérios da OMS esteve presente em 15 trabalhos, enquanto que ICDAS foi utilizado em apenas 1 trabalho. Os demais trabalhos não informaram a forma de diagnóstico de cárie realizada. De forma geral, a prevalência de cárie nos participantes variou de 2,8 a 100%. Dentre os participantes que apresentaram *Candida* spp. ou outros fungos nas amostras clínicas, a prevalência de cárie variou de 11,7% a 96%.

A meta-análise mostrou que indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de 86% maior quando comparados aos indivíduos que não apresentavam *Candida* spp ou fungos e/ou leveduras na cavidade bucal (RP=1,86, IC 95% [1,60 – 2,16]) (Figura 2). Ainda, participantes que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal apresentam uma chance de cerca de 4,68 vezes maior de possuírem cárie dentária quando comparados aos participantes que não apresentam esses microrganismos na

cavidade bucal (OR=4,68; IC 95% [3,50-6,26]. Como os dados apresentaram elevada heterogeneidade, análises de subgrupos foram realizadas como descrito abaixo.

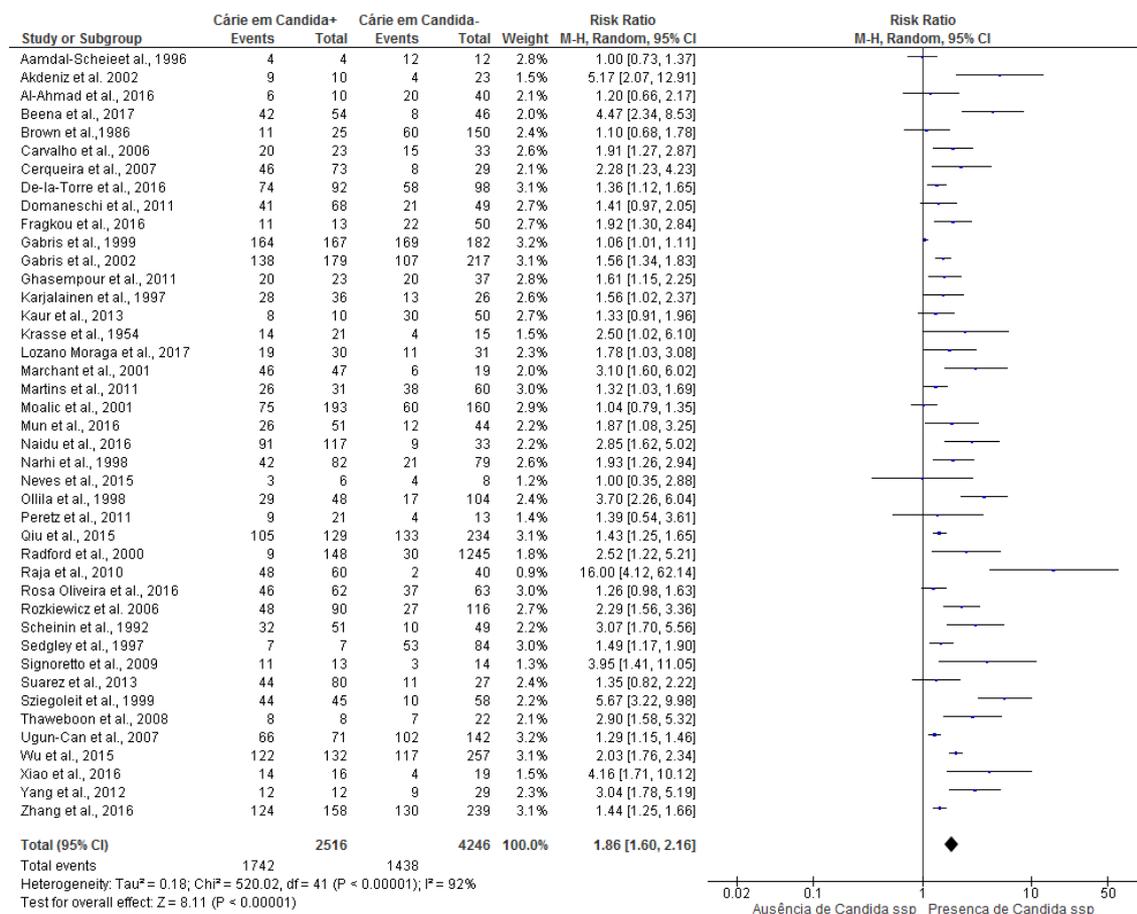


Figura 2. Meta-análise de todos os estudos com dados completos incluídos na revisão sistemática (n=42). M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

4.2.1 Relação entre presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária em participantes com idade média de até 6 anos

A Tabela 1 mostra os 14 estudos cujos participantes possuíam idade média de até 6 anos. Os estudos foram publicados no período de 1998 a 2017, totalizando 3187 participantes. Saliva foi exclusivamente utilizada como amostra clínica para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos em 4 trabalhos, enquanto que biofilme dental foi exclusivamente utilizado como amostra clínica em 3 trabalhos. Em 2 trabalhos saliva e biofilme dental foram coletados de forma conjunta, enquanto que dentina e biofilme foram coletados de forma conjunta em 4 trabalhos e em 1 trabalho

saliva e swab do dorso da língua forma coletados de forma conjunta e utilizados para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos. Cultivo em meio de cultura específico foi o método utilizado na maioria dos trabalhos (9 trabalhos) para detecção de *Candida* spp. ou outros fungos, enquanto que em 5 trabalhos a identificação foi realizada associando cultivo em meio de cultura específico com análises de biologia molecular.

De forma geral, de 10,6% a 71,2% dos participantes apresentaram *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal, enquanto que cárie dentária esteve presente em cerca de 2,8 a 78,8% dos participantes. A prevalência de cárie em participantes que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal variou de 21,1 a 88,5%, enquanto que em participantes que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal a prevalência de cárie dentária variou de 0,0 a 42,9%.

Três trabalhos (Kaur *et al.*, 2013) (Neves *et al.*, 2015) (Xiao *et al.*, 2016) reportaram as contagens médias de *Candida* spp. ou outros fungos (log UFC) nas amostras clínicas. O trabalho de Kaur *et al.* (2013) e de Xiao *et al.* (2016) mostraram que as contagens em participantes com cárie dentária foram estatisticamente maiores que nos participantes sem cárie dentária (2,28 vs 2,19 e 4,12 vs 0,58). O trabalho de Neves *et al.* (2015) não mostrou diferença estatística nas contagens entre participantes que apresentavam ou não cárie dentária (0,90 vs 0,55). Além disso, o trabalho de Kaur *et al.* (2013) mostrou que o ceo-d e o ceo-s dos participantes que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos (7,68 e 13,05) foram estatisticamente maiores quando comparados aos participantes que não apresentavam esses microrganismos (tanto ceo-d quanto ceo-s foram iguais a zero). O trabalho de Neves *et al.* (2015) mostrou que o ceo-d médio de indivíduos que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos foi 6,83 enquanto que nos participantes que não apresentavam esses microrganismos o ceo-d foi de 4,75.

A meta-análise desse subgrupo mostrou que indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de duas vezes maior quando comparados com indivíduos que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal (RP=2,01, IC 95% [1,67 – 2,42]) (Figura 3). Além disso, participantes que possuem *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal apresentam uma chance de 6,30 vezes maior de terem cárie dentária quando comparados aos participantes que não possuem esses microrganismos (OR=6,30; IC 95% [3,85-10,32]). Foi observada heterogeneidade nos dados desse subgrupo.

Tabela 1. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com idade média de até 6 anos

Autores	Localização	Número de participantes	Idade média (intervalo de idade)	Amostra clínica	Prevalência Geral de <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência Geral de Cárie dental (%)	Prevalência de cárie em participantes que apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência de cárie em participantes que não apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Qualidade evidência
Beena et al. 2017	Índia	100	5	Biofilme/ Saliva	54,0	50,0	84,0	24,0	razoável
de Carvalho et al. 2006	Brasil	56	2-5	Dentina/ Biofilme	41,1	62,5	57,1	14,3	razoável
Ghasempour et al. 2001	Irã	60	2 (2-6)	Dentina/ Biofilme	38,3	66,7	50,0	15,0	razoável
Kaur et al. 2013	Inglaterra	60	6	Saliva	16,7	63,3	21,1	9,1	razoável
Lozano Moraga et al. 2017	Chile	61	3 (2-5)	Saliva	49,2	49,2	63,3	35,5	razoável
Marchant et al. 2001	Inglaterra	66	3-5	Dentina/ Biofilme	71,2	78,8	88,5	7,1	razoável
Neve et al. 2015	Brasil	14	3 (2-4)	Saliva	42,9	50,0	42,9	42,9	razoável
Ollila et al. 1998	Finlândia	152	3 (1-4)	Saliva	31,6	30,3	63,0	17,9	razoável
Radford et al. 2000	Escócia	1393	1	Saliva/ Dorso da língua	10,6	2,8	23,1	10,3	razoável
Wu et al. 2015	China	389	4 (3-5)	Dentina/ Biofilme	33,9	61,4	51,0	6,7	razoável
Xiao et al.	Estados Unidos	35	4	Biofilme/ saliva	45,7	51,4	77,8	11,8	boa
Yang et al.	China	41	3-6	Biofilme	29,3	51,2	57,1	0,0	razoável
Zhang et al.	China	397	4 (3-5)	Biofilme	39,8	64,0	48,8	23,8	razoável
Qiu et al.	China	363	3 (3-5)	Biofilme	35,5	65,6	44,1	19,2	razoável

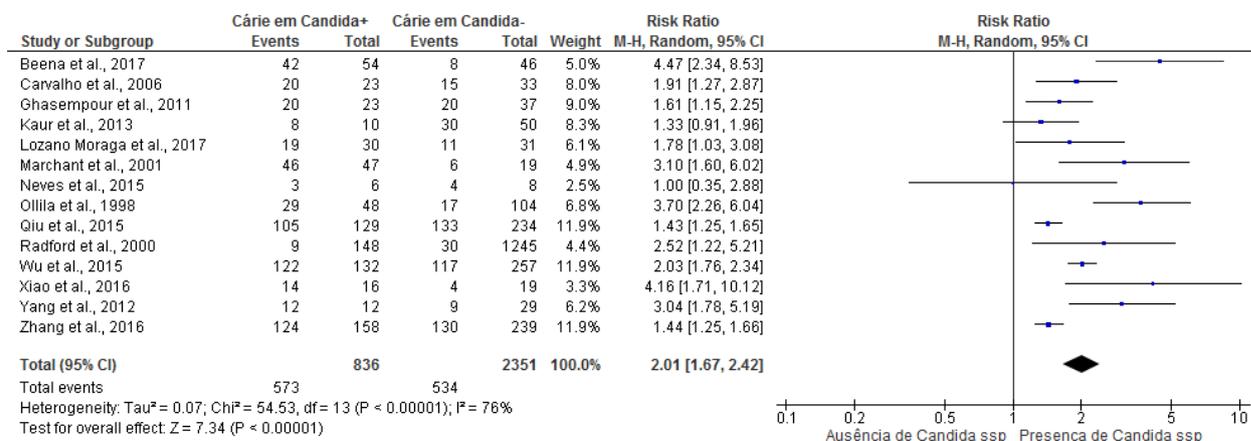


Figura 3. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com idade média de até 6 anos de idade. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

4.2.2 Relação entre presença *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária em participantes com idade superior à 6 anos ou média de idade entre 6 e 18 anos

A Tabela 2 mostra os 19 estudos cujos participantes possuíam idade superior à 6 anos ou média de idade entre 6 anos até 18 anos de idade. Os estudos foram publicados no período de 1997 a 2016, totalizando 2342 participantes. Saliva foi exclusivamente utilizada como amostra clínica para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos em 13 trabalhos, enquanto que biofilme dental foi exclusivamente utilizado como amostra clínica em 1 trabalho. Em 1 trabalhos, identificação de *Candida* spp. ou outros fungos foi realizada em amostra de dentina, biofilme e saliva coletados de forma conjunta, em 1 trabalho utilizou-se dentina e biofilme de forma conjunta, em 1 trabalho dentina e saliva foram utilizados de forma conjunta e em 1 trabalho amostras foram cotadas de swab de mucosa para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos. Cultivo em meio de cultura específico foi o método utilizado na maioria dos trabalhos (18 trabalhos) para detecção de *Candida* spp. ou outros fungos, enquanto que em 1 trabalho a identificação foi realizada associando cultivo em meio de cultura específico com análises de biologia molecular. De forma geral, de 7,7% a 71,6% dos participantes apresentaram *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal, enquanto que cárie dentária esteve presente em

cerca de 36,4% a 95,4% dos participantes. A prevalência de cárie dentária em indivíduos que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal variou de 11,7 a 96,0% enquanto que dentre os participantes que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal a prevalência de cárie variou de 0 a 57,1%.

Três trabalhos (Signoretto *et al.*, 2009; Raja *et al.*, 2010 e Fragkou *et al.*, 2016) reportaram que as contagens médias de *Candida* spp. ou outros fungos (log UFC) foram estatisticamente maiores em participantes que apresentavam cárie do que em participantes que não apresentavam cárie: 3,53 vs 1,34 (Signoretto *et al.*, 2009), 3,19 vs 1,49 (Raja *et al.*, 2010) e 2,26 vs 1,79 (Fragkou *et al.*, 2016). Apenas 2 trabalhos (Peretz *et al.*, 2011) mostraram que o CPO-D médio de indivíduos que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos foi numericamente superior quando comparado aos indivíduos que não apresentavam *Candida* (7,33 vs 6,38 – Peretz *et al.* e 5,5 vs 0,0 – Fragkou *et al.*).

A meta-análise desse subgrupo mostrou que indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de 96% maior quando comparados com indivíduos que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal (RP=1,96, IC 95% [1,50 – 2,56]) (Figura 4). Ainda, participantes que possuem *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal apresentam uma chance de 5,34 vezes maior de terem cárie dentária quando comparados aos participantes que não possuem esses microrganismos (OR=5,34; IC 95% [3,45-8,26]). Foi observada heterogeneidade nos dados desse subgrupo.

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com idade superior a 6 anos ou com média de idade entre 6 a 18 anos

Autores	Localização	Número de participantes	Idade média (intervalo de idade)	Amostra clínica	Prevalência Geral de <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência Geral de Cárie dental (%)	Prevalência de cárie em participantes que apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência de cárie em participantes que não apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Qualidade da evidência
Akdeniz et al. 2002	Turquia	33	4-9	Saliva	27,3	39,4	69,2	5,0	razoável
Al-Ahmad et al. 2016	Alemanha	50	6 (2-10)	Dentina/ Biofilme/ saliva	20,0	52,0	23,1	16,7	razoável
Cerqueira et al. 2007	Brasil	102	2-13	Saliva	71,6	52,9	85,2	56,3	razoável
Domaneschi et al. 2011	Brasil	117	9 (3-15)	Saliva	58,1	53,0	66,1	49,1	razoável
Fragkou et al. 2016	Grécia	63	3-13	Biofilme/ saliva	20,6	52,4	33,3	6,7	razoável
Gabris et al. 1999	Hungria	349	14-16	Saliva	47,9	95,4	49,2	18,8	razoável
Gabris et al. 2002	Hungria	396	6-11	Saliva	45,2	61,9	56,3	27,2	razoável
Karjalainen et al. 1997	Finlândia	62	15 (11-19)	Saliva	58,1	66,1	68,3	38,1	razoável
Martins et al. 2011	Brasil	91	7-17	Saliva	34,1	70,3	40,6	18,5	razoável
Naidu et al. 2016	Índia	150	12 (6-18)	Saliva	78,0	66,7	91,0	52,0	razoável

Autores	Localização	Número de participantes	Idade média (intervalo de idade)	Amostra clínica	Prevalência Geral de <i>Candida</i> ssp ou de fungos e/ou leveduras (%)	Prevalência Geral de Cárie dental (%)	Prevalência de cárie em participantes que apresentavam <i>Candida</i> ssp ou de fungos e/ou leveduras (%)	Prevalência de cárie em participantes que não apresentavam <i>Candida</i> ssp ou de fungos e/ou leveduras (%)	Qualidade da evidência
Peretz et al. 2011	Israel	34	9 (6-14)	Saliva	61,8	38,2	69,2	57,1	razoável
Raja et al. 2010	Paquistão	100	8 (6-12)	Saliva	60,0	50,0	96,0	24,0	boa
Rosa Oliveira et al. 2016	Brasil	125	9 (3-12)	Biofilme	49,6	66,4	55,4	38,1	razoável
Rozkiewicz et al. 2006	Polônia	206	4-18	Dentina/Biofilme	43,7	36,4	64,0	32,1	razoável
Sedgley et al. 1997	China	91	7	Saliva	7,7	65,9	11,7	0,0	razoável
Signoretto et al. 2009	Itália	27	3-10	Saliva	48,1	51,9	78,6	15,4	ruim
Sziegoleit et al. 1999	Alemanha	103	2-15	Dentina/Saliva	43,7	52,4	81,5	2,0	Razoável
Thaweboon et al. 2008	Tailândia	30	8 (5-10)	Saliva	26,7	50,0	53,3	0,0	razoável
Ugun-Can et al. 2007	Turquia	213	4-12	Swab mucosa oral	33,3	78,9	39,3	11,1	razoável

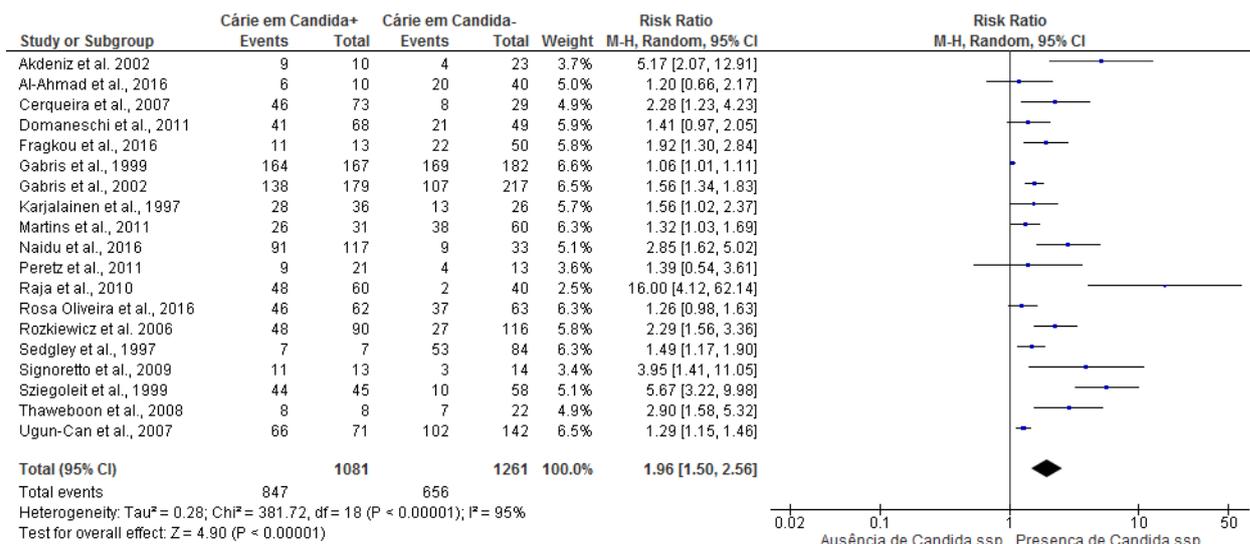


Figura 4. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com idade superior a 6 anos ou com média de idade entre 6 a 18 anos. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

4.2.3 Relação entre presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária em participantes com idade média superior a 18 anos

A Tabela 3 mostra os 9 estudos cujos participantes possuíam idade média superior a 18 anos de idade. Os estudos foram publicados no período de 1954 a 2016, totalizando 1233 participantes. Saliva foi exclusivamente utilizada como amostra clínica para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos em 6 trabalhos, enquanto que biofilme dental foi exclusivamente utilizado como amostra clínica em 2 trabalhos. Em apenas 1 trabalho saliva e biofilme dental foram coletados de forma conjunta e utilizados para identificação de *Candida* spp. ou outros fungos. Cultivo em meio de cultura específico foi o método utilizado em todos os trabalhos para detecção de *Candida* spp. ou outros fungos.

De forma geral, de 14,3% a 74,8% dos participantes apresentaram *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal, enquanto que cárie dentária esteve presente em cerca de 38,2% a 100,0% dos participantes. Dentre os participantes que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos nas amostras clínicas, a prevalência de cárie variou de 15,5% a 80,0%, enquanto que em participantes que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal a prevalência de cárie variou de 0,0 a 69,2%.

Somente 1 trabalho (De-La-Torre *et al.*, 2016) reportou que as contagens médias de *Candida* spp. ou outros fungos (log UFC) na cavidade bucal foram estatisticamente maiores em participantes que apresentavam cárie quando comparadas aos participantes que não apresentavam cárie: 2,98 vs 2,52, respectivamente. Além disso, esse mesmo trabalho mostrou que o CPO-D médio de indivíduos que apresentavam *Candida* spp. ou outros fungos foi 11,2 enquanto que nos participantes que não apresentavam esses microrganismos o CPO-D foi de 7,9, sendo esses resultados estatisticamente diferentes.

A meta-análise desse subgrupo mostrou que indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de 44% maior quando comparados com indivíduos que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal (RP=1,44, IC 95% [1,15 – 1,80]) (Figura 5). Ainda, participantes que possuem *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal apresentam uma chance de 2,36 vezes maior de terem cárie dentária quando comparados aos participantes que não possuem esses microrganismos (OR=2,36; IC 95% [1,47-3,78]). Foi observada heterogeneidade nos dados desse subgrupo.

Tabela 3. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática com participantes com média de idade superior a 18 anos

Autores	Localização	Número de participantes	Idade média (intervalo de idade)	Amostra clínica	Prevalência Geral de <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência Geral de Cárie dental (%)	Prevalência de cárie em participantes que apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Prevalência de cárie em participantes que não apresentavam <i>Candida</i> spp ou outros fungos (%)	Qualidade da evidência
Aamdal-Scheie et al. 1996	China	16	67 (52-81)	Biofilme/saliva	25,0	100,0	25,0	0,0	razoável
Brown et al. 1986	Estados Unidos	175	52 (22-84)	Biofilme	14,3	40,6	15,5	13,5	ruim
De-la-Torre et al. 2016	Espanha	190	44 (18-81)	Saliva	48,4	69,5	56,1	31,0	razoável
Krasse 1954	Suécia	36	15-30	Biofilme	58,3	50,0	77,8	38,9	razoável
Moalic et al. 2001	França	353	21	Saliva	54,7	38,2	55,6	54,1	boa
Mun et al. 2016	Austrália	95	55 (17-88)	Saliva	53,7	40,0	68,4	43,9	ruim
Narhi et al. 1998	Finlândia	161	79	Saliva	50,9	39,1	66,7	40,8	boa
Scheinin et al. 1992	Finlândia	100	62 (47-79)	Saliva	51,0	42,0	76,2	32,8	razoável
Suarez et al. 2013	Colômbia	107	62 (42-83)	Saliva	74,8	51,4	80,0	69,2	razoável

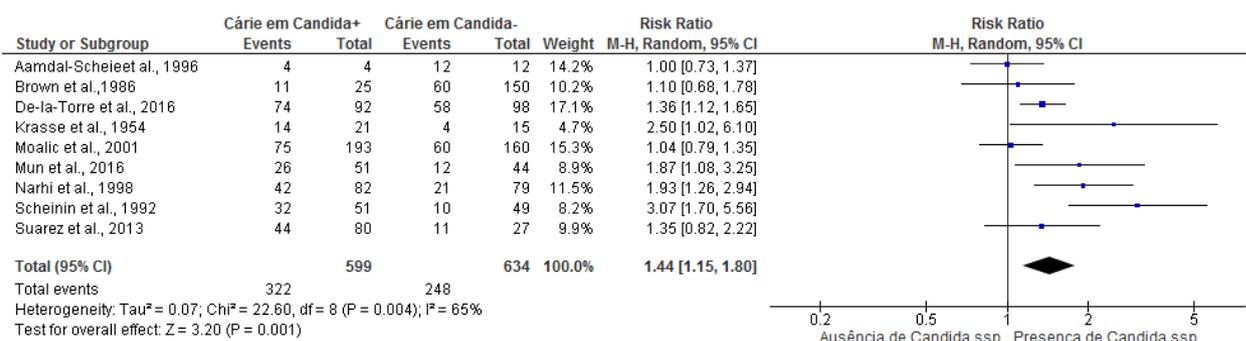


Figura 5. Meta-análise do subgrupo de estudos com participantes com média de idade superior a 18 anos. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida spp* ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida spp* ou outros fungos na cavidade bucal.

4.2.4 Relação entre contagens de *Candida spp.* ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária

Conforme descrito nos itens de 4.2.1 a 4.2.3, 7 estudos apresentaram contagens de *Candida spp.* ou outros fungos na cavidade bucal dos participantes (Signoretto *et al.*, 2009; Raja *et al.*, 2010; Kaur *et al.*, 2013; Neves *et al.*, 2015; De-La-Torre *et al.*, 2016; Fragkou *et al.*, 2016 e Xiao *et al.*, 2016). A meta-análise desses estudos mostrou que participantes que apresentam *Candida spp.* ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de 2,2 vezes maior quando comparados com indivíduos que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal (RP=2,20, IC 95% [1,35 – 3,60]) (Figura 6). Esses participantes possuem uma chance de cerca de 7,86 vezes maior de apresentarem cárie dentária (OR=7,86; IC 95% [2,59-23,80]). Foi observada heterogeneidade nos dados desse subgrupo.

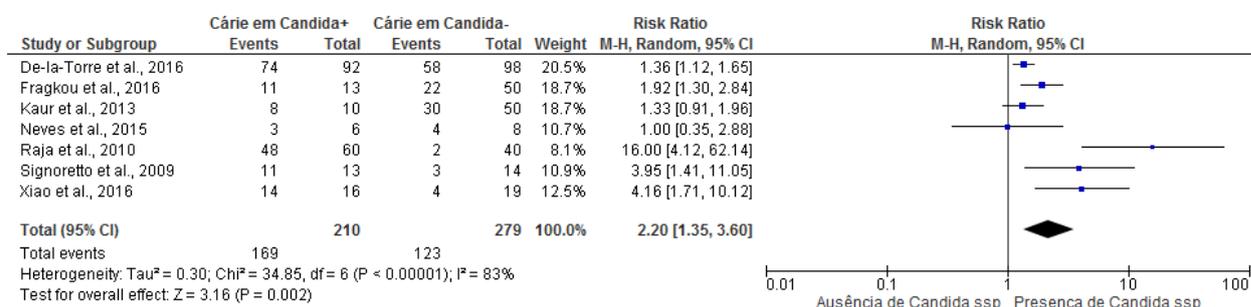


Figura 6. Meta-análise do subgrupo de estudos que reportaram contagens de *Candida spp.* fungos e/ou leveduras na cavidade bucal. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida spp* ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida spp* ou outros fungos na cavidade bucal.

4.2.5 Relação entre presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e cárie dentária

Conforme descrito nos itens de 4.2.1 a 4.2.3, 5 estudos reportaram relação entre presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal e experiência de cárie (Peretz *et al.*, 2011; Kaur *et al.*, 2013; Neves *et al.*, 2015; De-La-Torre *et al.*, 2016 e Fragkou *et al.*, 2016). A meta-análise desses estudos mostrou que participantes que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal têm uma prevalência de cárie cerca de 42% maior quando comparados com indivíduos que não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal (RP=1,42, IC 95% [1,22 – 1,66]) (Figura 7). A chance desses participantes apresentarem cárie dentária foi cerca de 2,45 vezes maior (OR=2,45; IC 95% [1,42-4,21]). Os dados desse subgrupo apresentaram-se homogêneos.

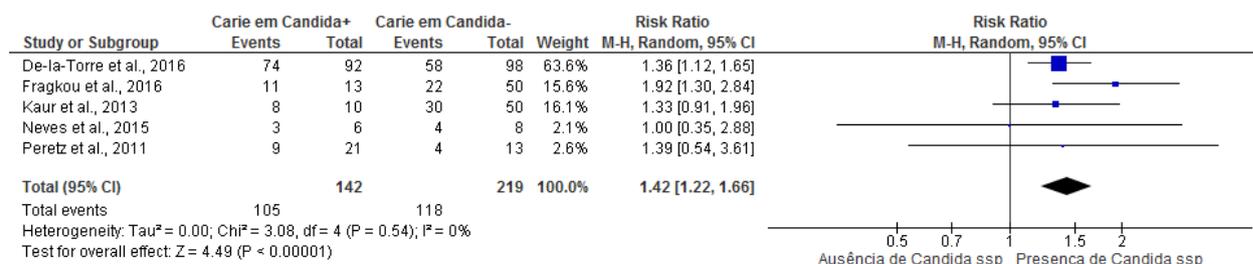


Figura 7. Meta-análise do subgrupo de estudos que reportaram experiência de cárie dentária nos participantes. M-H: Mantel-Haenszel; CI: Intervalo de Confiança; Cárie em Candida+: presença de cárie dentária em participantes que apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal; Cárie em Candida-: presença de cárie dentária em participantes que não apresentavam *Candida* spp ou outros fungos na cavidade bucal.

4.3 Qualidade da evidência

Em apenas 4 trabalhos (Xiao *et al.*, 2016) a qualidade da evidência foi considerada “boa”. Em 83% dos trabalhos (35 trabalhos) a qualidade da evidência foi “razoável” sendo que 11 trabalhos atingiram 70% ((Al-Ahmad *et al.*, 2016), (De-La-Torre *et al.*, 2016), (Domaneschi *et al.*, 2011), (Ghasempour *et al.*, 2011), (Karjalainen *et al.*, 1997), (Kaur *et al.*, 2013), (Krasse, 1954), (Naidu e Reginald, 2016), (Sedgley *et al.*, 1997), (Suárez *et al.*, 2013), (Ugun-Can *et al.*, 2007)), 15 trabalhos atingiram 60% ((Aamdal-Scheie *et al.*, 1996), (Beena *et al.*, 2017), (De Carvalho *et al.*, 2006), (Fragkou *et al.*, 2016), (Gabris *et al.*, 1999), (Gabris *et al.*, 2002), (Lozano Moraga *et al.*, 2017), (Marchant *et al.*, 2001), (Martins *et al.*, 2011), (Rosa Oliveira *et al.*, 2016), (Scheinin *et al.*, 1992), (Wu *et al.*, 2015), (Yang *et al.*, 2012), (Zhang *et al.*, 2016), (Qiu

et al., 2015)), 8 atingiram 50% ((Akdeniz *et al.*, 2002), (Cerqueira *et al.*, 2007), (Neves *et al.*, 2015), (Ollila *et al.*, 1998), (Peretz *et al.*, 2011), (Rozkiewicz *et al.*, 2006), (Sziegoleit *et al.*, 1999), (Thaweboon *et al.*, 2008)) e 1 trabalho atingiu 40% de respostas afirmativas (Radford *et al.*, 2000). De forma geral, os trabalhos falharam em reportar justificativa para tamanho amostral (88% dos artigos) e cegamento (92% dos artigos). Ainda, não foi possível identificar claramente categorização da exposição (33% dos artigos) e confundidores não foram adequadamente ajustados estatisticamente em cerca de 31% dos trabalhos. A qualidade da evidência fornecida por 3 trabalhos (Brown *et al.*, 1986; Signoretto *et al.*, 2009 e Mun *et al.*, 2016) foi considerada como “ruim”, sendo dois com 30% de respostas afirmativas (Brown *et al.*, 1986 e Signoretto *et al.*, 2009) e um com 20% de respostas afirmativas (Mun *et al.*, 2016). O estudo de Mun *et al.* (2016) foi considerado ruim, pois a pergunta de pesquisa não foi clara e objetiva, a população não foi claramente definida, não houve uniformidade de critérios de exclusão, não houve justificativa para cálculo amostral, não houve categorização para exposição, a exposição não foi acessada mais de uma vez, não foi possível identificar medida de controle do desfecho e os examinadores não foram cegos para a exposição. Nos estudos de Brown *et al.* e de Signoretto *et al.*, não houve justificativa para cálculo amostral, não houve categorização da exposição, a medida de exposição não foi confiável, a medida de exposição não foi acessada mais de uma vez, não foi possível identificar se a medida de desfecho foi confiável, os examinadores não foram cegos para a exposição e os confundidores não foram medidos e ajustados estatisticamente.

5 DISCUSSÃO

A etiopatogenia da cárie dentária é bastante complexa. A Hipótese da Placa Dental Ecológica considera a cárie como resultado de uma mudança no equilíbrio da microbiota bucal provocada por mudanças ambientais. De acordo com essa Hipótese, as mudanças ambientais induzidas pelo consumo de carboidratos fermentáveis favorecem o crescimento e o predomínio de bactérias acidogênicas e tolerantes a ácidos como os *S. mutans* e os *Lactobacillus* spp. (Marsh, 2003). Assim a doença cárie não tem etiologia microbiana específica, pois qualquer espécie com as características relevantes (aciduricidade e acidogenicidade) pode contribuir para o desenvolvimento da doença (Fragkou *et al.*, 2016). Recentes estudos têm redefinido o papel do microbioma bucal na etiologia da cárie desafiando a visão convencional a respeito dos organismos cariogênicos como o *S. mutans* e levando em consideração a participação de patógenos como a *Candida* spp. ou outros fungos na evolução da cárie dentária (Pereira *et al.*, 2018).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise (Xiao *et al.*, 2018) teve o objetivo de avaliar se existe relação entre *C. albicans* e cárie precoce de infância em crianças na faixa etária entre 1 e 5 anos de idade. Esses autores mostraram que a prevalência de *C. albicans* em crianças com cárie precoce de infância variou de 24 a 100% (usando saliva como amostra clínica), de 44 a 80% (usando no biofilme dental como amostra clínica), de 14,7 a 44% (usando swab da cavidade bucal como material de amostra clínica) e de 60 a 100% (em amostras de lesão de cárie). Já a prevalência de *C. albicans* em crianças livres de cárie variou de 10 a 100% (usando saliva como amostra clínica), de 7 a 19% (usando biofilme dental como amostra clínica), e de 6 a 7% (usando swab da cavidade bucal como material de amostra clínica). Ainda, a meta-análise mostrou que há uma diferença estatisticamente significativa na chance de crianças que apresentam *C. albicans* na cavidade bucal terem cárie precoce da infância quando comparada com crianças que não apresentam esse microrganismo. A chance foi de 5,26 vezes maior quando se considera presença de *C. albicans* na saliva, 6,69 para *C. albicans* presente no biofilme dental e de 6,3 para sua presença em swab da cavidade bucal. A maioria dos estudos reportou que a prevalência de *C. albicans* na cavidade bucal de crianças com cárie precoce de infância foi maior que em crianças livres de cárie. Os autores notaram uma diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de *C. albicans* na cavidade bucal de crianças com cárie comparadas as crianças sem cárie precoce de infância.

Os dados da presente revisão sistemática e meta-análise mostram que, independentemente da idade dos participantes, indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal possuem uma maior prevalência de cárie dentária (Figura 2), sendo que indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal possuem uma chance de 4,68 vezes maior de apresentarem cárie quando comparados aos indivíduos sem esses microrganismos na cavidade bucal. Ainda, nossos resultados corroboram com os dados de Xiao *et al.* (2018) no que se refere à faixa etária de crianças com idade média de 6 anos de idade. Encontramos que indivíduos que apresentam *Candida* spp. na cavidade bucal apresentam uma prevalência de cárie cerca de duas vezes maior que indivíduos que não possuem *Candida* spp. na cavidade bucal (Figura 3), e que crianças que apresentam *Candida* spp. na cavidade bucal tem uma chance de cerca de 6,30 vezes maior de terem cárie dentária quando comparada às crianças sem *Candida* spp. na cavidade bucal.

Na presente revisão sistemática pudemos ainda verificar que em indivíduos com idade entre 6 a 18 anos de idade a prevalência de cárie na presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal variou de 23,1% a 96%, enquanto que variou de 0,0% a 57,1% em indivíduos que não apresentaram esses microrganismos na cavidade bucal. Nessa faixa etária, a chance de indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal possuírem cárie dentária é cerca de 5,34 vezes maior quando comparados aos indivíduos que não possuem esses microrganismos na cavidade bucal. Em acréscimo, nossos dados sugerem que indivíduos com idade superior a 18 anos e que apresentem *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal possuem uma chance de 2,36 vezes maior de cárie quando comparados aos indivíduos sem esses microrganismos.

Enquanto que na faixa etária de até 6 anos de idade *Candida* spp. ou outros fungos estão relacionadas exclusivamente às lesões cariosas coronárias, é possível que em outras faixas etárias, principalmente nos indivíduos com idade superior a 18 anos, esses microrganismos também estejam associados ao desenvolvimento de cárie em superfície radicular. De forma geral, cerca de 100% dos indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos possuem pelo menos 1 mm de recessão gengival, sendo que recessão gengival de pelo menos 3 mm está presente em cerca de 74% da população (Rios *et al.*, 2014). Tem sido ainda considerado que o envelhecimento pode ser indicador de risco para recessão gengival (Rios *et al.*, 2014). É importante considerar também que superfície radicular exposta na cavidade bucal em decorrência de recessão gengival

possui um maior risco de desenvolvimento de cárie (Kularatne e Ekanayake, 2007). Trabalho recente do nosso grupo de pesquisa demonstra que, em adição à capacidade desmineralizadora do substrato dentinário, *C. albicans* também foi capaz de degradar colágeno sugerindo sua capacidade colagenolítica (Andrade, 2017), o que é especialmente importante considerando superfícies radiculares. Sendo assim, apesar dos estudos incluídos nesta revisão sistemática não avaliarem especificamente cárie radicular e reportarem em sua maioria apenas lesões coronárias, é importante ressaltar que cárie radicular pode estar presente em cerca de 24% de indivíduos entre 35 e 44 anos de idade podendo atingir cerca de 54,8% de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos de idade (Moura, 2015). Nesse sentido, estudos clínicos têm sugerido que superfícies radiculares com lesão de cárie são colonizadas por *Candida* spp. (Shen *et al.*, 2002; Zaremba *et al.*, 2006).

É importante observar que alguns trabalhos incluídos nessa revisão sistemática reportaram que indivíduos que têm carie possuem maiores contagens de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal quando comparados aos indivíduos sem cárie (Kaur *et al.*, 2013; Neves *et al.*, 2015; De-La-Torre *et al.*, 2016; Fragkou *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2016). A meta-análise desses estudos mostra que a chance dos participantes que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal terem cárie é cerca de 7,86 vezes maior quando comparados aos participantes que não apresentam esses microrganismos. Em acréscimo, relata-se que a experiência de cárie dentária, tanto em dentição decídua, quanto em dentição permanente, é maior em indivíduos que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal quando comparados àqueles que não apresentam esses microrganismos (Peretz *et al.*, 2011; Kaur *et al.*, 2013; Neves *et al.*, 2015; De-La-Torre *et al.*, 2016). A meta-análise desses estudos mostra que a chance dos participantes que apresentam *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal terem cárie é cerca de 2,45 vezes maior quando comparados aos participantes que não apresentam esses microrganismos.

Uma dificuldade encontrada durante a extração de dados foi coletar dados referentes às contagens de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal, pois a grande maioria dos trabalhos categorizava os indivíduos em grupos que apresentavam ou não apresentavam esses microrganismos na cavidade bucal, o que nos impossibilitou de fazermos comparações mais específicas sobre a influência das contagens nas prevalências de cárie dentária. O mesmo pode ser dito em relação à experiência de cárie dos participantes dos estudos. Ainda, quase todos os trabalhos que avaliaram

experiência de cárie na população avaliada utilizaram o CPO/ceo segundo critérios da OMS, diagnosticando apenas lesões cavitadas e sem levar em consideração a atividade de doença. Nesse cenário, é importante ressaltar que as chances e razões de prevalência apresentadas na presente meta-análise referem-se as lesões de cárie mais avançadas, não sendo possível estabelecer qualquer relação entre presença desses microrganismos na cavidade bucal e presença de lesões não-cavitadas ou atividade de cárie.

A maioria dos trabalhos incluídos nessa revisão sistemática (em torno de 57%) usou saliva como amostra clínica para determinação de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal. Trata-se de um material clínico que pode ser coletado de forma não invasiva, é de fácil obtenção e contém microrganismos bucais de vários locais, como superfícies mucosas, biofilmes supra e subgingival. No entanto, deve-se levar em conta o método como é coletada a saliva nesses estudos. Se é estimulada pela mastigação ou não estimulada, coletada com pontas de papel, enxágue com solução salina, método de cuspir, entre outros, pois um estudo recente reporta que há diferenças significantes na composição bacteriana entre grupos de saliva estimulada e não estimulada (Gomar-Vercher *et al.*, 2018), podendo causar viés na análise. Além disso, o trabalho de Gomar-Vercher *et al.* sugere que o microbioma da saliva não representa necessariamente o microbioma do biofilme dental. Nesse ponto, análises de microbiota que se restrinjam apenas à saliva como amostra clínica são questionáveis considerando que o processo de perda de minerais ocorre devido à atividade metabólica do biofilme formado sobre a superfície dental e que a saliva pode não representar de forma integral a microbiota desse sítio.

De forma geral, a qualidade da evidência fornecida pelos trabalhos incluídos na revisão sistemática foi razoável (83% dos trabalhos). Falta de justificativa para tamanho da amostra, falta de cegamento para análises, ausência de categorização de exposição e ausência e falta de ajuste de fatores confundidores estiveram dentre as principais falhas presentes. Isso implica que estudos futuros devem ser rigorosamente delineados respeitando os pressupostos metodológicos básicos a fim de produzir evidências com a maior qualidade possível. Os valores de heterogeneidade, de razão de prevalência ou de chances após a remoção dos 3 estudos que apresentaram qualidade “ruim” (Brown *et al.*, 1986; Signoretto *et al.*, 2009 e Mun *et al.*, 2016) não sofreram alterações expressivas (dados não mostrados). Há necessidade de estudos de coorte prospectivos para confirmar as evidências que apontam a associação entre *C. albicans* e cárie, onde a população seja mais homogênea e que a coleta de dados seja realizada de forma

padronizada. Além disso, é desejável que os trabalhos prospectivos futuros avaliem incremento de cárie na amostra a fim de verificar se presença de *Candida* spp. ou outros fungos na cavidade bucal pode ser considerada como fator de risco para cárie dentária. Importante ressaltar que os resultados da presente revisão sistemática e metanálise são baseados em análises transversais. Portanto, não se pode, com base nos resultados apresentados, inferir associação causal entre cárie dentária e a presença de *Candida* spp. ou outros fungos.

6 CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática e meta-análise sugerem que, independentemente da idade, os indivíduos que possuem *Candida* spp. ou outros fungos *Candida* ssp ou fungos e/ou leveduras na cavidade bucal têm uma maior prevalência de cárie dentária e apresentam uma maior chance de possuírem cárie dentária quando comparados aos indivíduos que não apresentam esses microrganismos na cavidade bucal.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAMDAL-SCHEIE, A. et al. Plaque pH and microflora of dental plaque on sound and carious root surfaces. **Journal of Dental Research**, v. 75, n. 11, p. 1901-1908, 1996. ISSN 0022-0345. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32770414>>.

AKDENIZ, B. G. et al. Prevalence of *Candida albicans* in oral cavities and root canals of children. **ASDC J Dent Child**, v. 69, n. 3, p. 289-92, 235, 2002/00 2002.

AL-AHMAD, A. et al. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* in caries-free and caries-active children in relation to the oral microbiota-a clinical study. **Clinical oral investigations**, v. 20, n. 8, p. 1963-1971, 2016. ISSN 1436-3771. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618852402>>.

AL-HEBSHI, N. N. et al. Salivary *Candida* species carriage patterns and their relation to caries experience among yemeni children. **Oral Health Prev Dent**, v. 13, n. 1, p. 41-9, 2015/00 2015. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a31672>>.

ANDRADE, C. G. de Avaliação do potencial cariogênico de biofilmes contendo *Candida albicans* em relação à dentina radicular: estudo in vitro. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Dezembro 2017.

BEENA, M. S. et al. Comparison of *Candida* species isolated from children with and without early childhood caries: A descriptive cross-sectional study. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v. 35, n. 4, p. 296-300, Oct-Dec 2017. ISSN 0970-4388.

BELDA-FERRE, P. et al. The oral metagenome in health and disease. **Isme j**, v. 6, n. 1, p. 46-56, Jan 2012. ISSN 1751-7362.

BOWEN, W. H.; KOO, H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. **Caries Res**, v. 45, n. 1, p. 69-86, 2011. ISSN 0008-6568.

BROWN, L. R.; BILLINGS, R. J.; KASTER, A. G. Quantitative comparisons of potentially cariogenic microorganisms cultured from noncarious and carious root and coronal tooth surfaces. **Infection and Immunity**, v. 51, n. 3, p. 765-770, 1986. ISSN 0019-9567. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L16162973>>.

CERQUEIRA, D. F. et al. Examining dentinal carious lesions as a predisposing factor for the oral prevalence of *Candida* spp in HIV-infected children. **Journal of dentistry for children (Chicago, Ill.)**, v. 74, n. 2, p. 98-103, 2007. ISSN 1935-5068. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351963692>>.

DAWES, C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? **J Can Dent Assoc**, v. 69, n. 11, p. 722-4, Dec 2003. ISSN 0709-8936.

DE CARVALHO, F. G. et al. Presence of mutans streptococci and *Candida* spp. in dental plaque/dentine of carious teeth and early childhood caries. **Arch Oral Biol**, v. 51, n. 11, p. 1024-8, Nov 2006. ISSN 0003-9969 (Print) 0003-9969.

DE-LA-TORRE, J. et al. Caries and *Candida* colonisation in adult patients in Basque Country (Spain). **Mycoses**, v. 59, n. 4, p. 234-240, 2016. ISSN 1439-0507 0933-7407. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607754862>>. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1111/myc.12453>>.

DIBDIN, G. H.; SHELLIS, R. P. Physical and biochemical studies of *Streptococcus mutans* sediments suggest new factors linking the cariogenicity of plaque with its extracellular polysaccharide content. **J Dent Res**, v. 67, n. 6, p. 890-5, Jun 1988. ISSN 0022-0345 (Print) 0022-0345.

DOMANESCHI, C. et al. Oral colonization by *Candida* species in AIDS pediatric patients. **Oral Dis**, v. 17, n. 4, p. 393-8, May 2011. ISSN 1354-523x.

EIDT, G. Papel da *Candida albicans* na desmineralização do esmalte dental e no potencial acidogênico de biofilmes de *Streptococcus mutans* : estudo in vitro. 2017., Porto Alegre, Rio Grande do sul, Brasil, Dezembro 2017.

ELLEPOLA, K. et al. Bacterial GtfB Augments *Candida albicans* Accumulation in Cross-Kingdom Biofilms. **J Dent Res**, v. 96, n. 10, p. 1129-1135, Sep 2017. ISSN 0022-0345.

FALSETTA, M. L. et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. **Infection and Immunity**, v. 82, p. 1968-1981, 2014.

FRAGKOU, S. et al. *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* and *Candida albicans* in oral samples from caries-free and caries-active children. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 17, n. 5, p. 367-375, Oct 2016. ISSN 1818-6300.

GABRIS, K. et al. Associations between microbiological and salivary caries activity tests and caries experience in Hungarian adolescents. **Caries Res**, v. 33, n. 3, p. 191-5, May-Jun 1999. ISSN 0008-6568 (Print) 0008-6568.

GABRIS, K.; NYARASDY, I.; BANOCZY, J. [Significance of assessing risk factors for caries in their prevention]. **Orv Hetil**, v. 143, n. 24, p. 1467-73, Jun 16 2002. ISSN 0030-6002 (Print) 0030-6002.

GHASEMPOUR, M. et al. Prevalence of *Candida albicans* in dental plaque and caries lesion of early childhood caries (ECC) according to sampling site. **Caspian J Intern**

Med, v. 2, n. 4, p. 304-8, 2011/00 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895827/?tool=pubmed> >.

GOMAR-VERCHER, S. et al. Stimulated and unstimulated saliva samples have significantly different bacterial profiles. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0198021, 2018. ISSN 1932-6203.

GREGOIRE, S. et al. Role of glucosyltransferase B in interactions of *Candida albicans* with *Streptococcus mutans* and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces. **Appl Environ Microbiol**, v. 77, n. 18, p. 6357-67, Sep 2011. ISSN 0099-2240.

KARJALAINEN, K. M.; KNUUTTILA, M. L.; KAAR, M. L. Relationship between caries and level of metabolic balance in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **Caries Res**, v. 31, n. 1, p. 13-18, 1997. ISSN 0008-6568 (Print) 0008-6568.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. **J Dent Res**, v. 94, n. 5, p. 650-8, May 2015. ISSN 0022-0345.

KAUR, R. et al. Salivary levels of Bifidobacteria in caries-free and caries-active children. **Int J Paediatr Dent**, v. 23, n. 1, p. 32-8, Jan 2013. ISSN 0960-7439.

KIDD, E. A.; FEJERSKOV, O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. **J Dent Res**, v. 83 Spec No C, p. C35-8, 2004. ISSN 0022-0345 (Print) 0022-0345.

KLINKE, T. et al. Dental caries in rats associated with *Candida albicans*. **Caries Res**, v. 45, n. 2, p. 100-6, 2011. ISSN 0008-6568.

KRASSE, B. The relationship between lactobacilli, *Candida* and streptococci and dental caries; examination of saliva and plaque material collected on the same occasion. **Odontologisk revy**, v. 5, n. 4, p. 241-261, 1954. ISSN 0029-8441. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L81096472> >.

LOZANO MORAGA, C. P. et al. Prevalence of *Candida albicans* and carriage of *Candida non-albicans* in the saliva of preschool children, according to their caries status. **Acta Odontol Scand**, v. 75, n. 1, p. 30-35, Jan 2017. ISSN 0001-6357.

MARCHANT, S. et al. The predominant microflora of nursing caries lesions. **Caries research**, v. 35, n. 6, p. 397-406, 2001. ISSN 0008-6568. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L35572888> >.

MARSH, P. D. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. **Dent Clin North Am**, v. 54, n. 3, p. 441-54, Jul 2010. ISSN 0011-8532.

MARTINS, A. C. M.; MALUF, M. L. F.; SVIDZINSKI, T. I. E. Prevalence of yeast species in the oral cavity and its relationship to dental caries. **Acta sci., Health sci**, v. 33, n. 1, p. 107-112, 2011/06 2011. Disponível em: < <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/7712/7712> >.

MOALIC, E. et al. The extent of oral fungal flora in 353 students and possible relationships with dental caries. **Caries Res**, v. 35, n. 2, p. 149-55, Mar-Apr 2001. ISSN 0008-6568 (Print) 0008-6568.

MOURA, M. d. (Dezembro de 2014). Cárie coronária e cárie radicular em adultos idosos. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

MUN, M. et al. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. **Aust Dent J**, v. 61, n. 2, p. 190-5, 2016/00 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/adj.12335> >.

NAIDU, B. V.; REGINALD, B. A. Quantification and Correlation of Oral Candida with Caries Index Among Different Age Groups of School Children: A Case-Control Study. **Ann Med Health Sci Res**, v. 6, n. 2, p. 80-4, Mar-Apr 2016. ISSN 2141-9248 (Print) 2141-9248.

NARHI, T. O. et al. Salivary findings, daily medication and root caries in the old elderly. **Caries Res**, v. 32, n. 1, p. 5-9, 1998. ISSN 0008-6568 (Print) 0008-6568.

NEVES, A. B. et al. Comparison between Clinical Aspects and Salivary Microbial Profile of Children with and without Early Childhood Caries: A Preliminary Study. **The Journal of clinical pediatric dentistry**, v. 39, n. 3, p. 209-214, 2015. ISSN 1053-4628. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605808472> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.17796/1053-4628-39.3.209> >.

OLLILA, P. et al. Prolonged pacifier-sucking and use of a nursing bottle at night: possible risk factors for dental caries in children. **Acta Odontol Scand**, v. 56, n. 4, p. 233-7, Aug 1998. ISSN 0001-6357 (Print) 0001-6357.

PEREIRA, D. et al. Is the oral fungal pathogen *Candida albicans* a cariogen? **Oral Dis**, v. 24, n. 4, p. 518-526, May 2018. ISSN 1354-523x.

PERETZ, B. et al. *Candida*, mutans streptococci, oral hygiene and caries in children. **The Journal of clinical pediatric dentistry**, v. 36, n. 2, p. 185-188, 2011. ISSN 1053-4628. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364740785> >.

QIU, R. et al. Genotypic diversity and cariogenicity of *Candida albicans* from children with early childhood caries and caries-free children. **BMC Oral Health**, v. 15, n. 1, p. 144, Nov 17 2015. ISSN 1472-6831.

RADFORD, J. R. et al. Caries-associated micro-organisms in infants from different socio-economic backgrounds in Scotland. **Journal of dentistry**, v. 28, n. 5, p. 307-312, 2000. ISSN 0300-5712. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L31314815>>.

RAJA, M.; HANNAN, A.; ALI, K. Association of oral candidal carriage with dental caries in children. **Caries Res**, v. 44, n. 3, p. 272-6, 2010. ISSN 0008-6568.

RICHARDS, V. P. et al. Microbiomes of Site-Specific Dental Plaques from Children with Different Caries Status. **Infect Immun**, v. 85, n. 8, Aug 2017. ISSN 0019-9567.

RIOS, F. S. et al. Estimates and multivariable risk assessment of gingival recession in the population of adults from Porto Alegre, Brazil. **J Clin Periodontol**, v. 41, n. 11, p. 1098-107, Nov 2014. ISSN 0303-6979.

ROLLA, G. Why is sucrose so cariogenic? The role of glucosyltransferase and polysaccharides. **Scand J Dent Res**, v. 97, n. 2, p. 115-9, Apr 1989. ISSN 0029-845X (Print) 0029-845x.

ROSA OLIVEIRA, C. A. et al. Association of Species Isolated From the Dental Plaque of HIV-infected Children and Prevalence of Early Carious Lesions. **J Dent Child (Chic)**, v. 83, n. 3, p. 139-145, 2016/00 2016.

ROZKIEWICZ, D. et al. Oral Candida albicans carriage in healthy preschool and school children. **Advances in medical sciences**, v. 51 Suppl 1, p. 187-190, 2006. ISSN 1896-1126. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46937244>>.

SCHEININ, A. et al. Multifactorial modeling for root caries prediction. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 20, n. 1, p. 35-7, Feb 1992. ISSN 0301-5661 (Print) 0301-5661.

SEDGLEY, C. M. et al. A 4-year longitudinal study of the oral prevalence of enteric gram-negative rods and yeasts in Chinese children. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 12, n. 3, p. 183-188, 1997. ISSN 0902-0055. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27320247>>.

SHEN, S. et al. Bacterial and yeast flora of root surface caries in elderly, ethnic Chinese. **Oral Dis**, v. 8, n. 4, p. 207-17, Jul 2002. ISSN 1354-523X (Print) 1354-523x.

SIGNORETTO, C. et al. Support for the role of Candida spp. in extensive caries lesions of children. **New Microbiol**, v. 32, n. 1, p. 101-7, Jan 2009. ISSN 1121-7138 (Print) 1121-7138.

SUÁREZ, B. L. et al. Candida species and other yeasts in the oral cavities of type 2 diabetic patients in Cali, Colombia. **Colomb Med (Cali)**, v. 44, n. 1, p. 26-30, 2013/00 2013. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002006/?tool=pubmed> >.

SZIEGOLEIT, F.; SZIEGOLEIT, A.; WETZEL, W. E. Effect of dental treatment and/or local application of amphotericin B to carious teeth on oral colonization by Candida. **Med Mycol**, v. 37, n. 5, p. 345-50, Oct 1999. ISSN 1369-3786 (Print) 1369-3786.

THAWEBOON, S. et al. Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and Candida in children with rampant caries. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 39, n. 5, p. 893-9, 2008/12 2008.

UGUN-CAN, B.; KADIR, T.; AKYUZ, S. Oral candidal carriage in children with and without dental caries. **Quintessence Int**, v. 38, n. 1, p. 45-9, Jan 2007. ISSN 0033-6572 (Print) 0033-6572.

WILLEMS, H. M. et al. Candida albicans in oral biofilms could prevent caries. v. 74, n. 5, 2016/05 2016. Disponible em: < <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftw039> >.

WU, N. et al. Distribution of Candida albicans in the oral cavity of children aged 3-5 years of Uygur and Han nationality and their genotype in caries-active groups. **Genet Mol Res**, v. 14, n. 1, p. 748-57, Jan 30 2015. ISSN 1676-5680.

XIAO, J. et al. Candida albicans and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Caries Res**, v. 52, n. 1-2, p. 102-112, 2018. ISSN 0008-6568.

_____. Candida albicans Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0164242, 2016. ISSN 1932-6203.

YANG, X. Q. et al. Genotypic distribution of Candida albicans in dental biofilm of Chinese children associated with severe early childhood caries. **Archives of Oral Biology**, v. 57, n. 8, p. 1048-1053, 2012. ISSN 0003-9969. Disponible em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52065650> >. Disponible em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.05.012> >.

ZAREMBA, M. L. et al. Incidence rate of Candida species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. **Advances in medical sciences**, v. 51 Suppl 1, p. 233-236, 2006. ISSN 1896-1126. Disponible em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46937256> >.

ZHANG, W.; LIAN, B.; ZHAO, J. [The prevalence of Candida albicans and its relationship with early childhood caries among children of Uygur and Han nationalities in Kashi city]. **Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 51, n. 5, p. 269-74, May 2016. ISSN 1002-0098 (Print) 1002-0098.

ANEXO 1 - LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA

ALMSTAHL, A. et al. Oral microbial flora in Sjogren's syndrome. **J Rheumatol**, v. 26, p. 110-4, 1 1999. ISSN ISSN: 0315-162X (Print) 0315-162X (Linking).

BARBOSA, J. O. et al. Streptococcus mutans can modulate biofilm formation and attenuate the virulence of Candida Albicans. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608997068> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150457> >.

BEIGHTON, D.; HELLYER, P. H.; HEATH, M. R. Associations between salivary levels of mutans streptococci, lactobacilli, yeasts and black-pigmented Bacteroides spp. and dental variables in elderly dental patients. **Arch Oral Biol**, v. 35 Suppl, p. 173s-175s, 1990.

BEIGHTON, D.; LYNCH, E. Comparison of selected microflora of plaque and underlying carious dentine associated with primary root caries lesions. **Caries research**, v. 29, n. 2, p. 154-158, 1995. ISSN 0008-6568. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L125054231> >.

BEIGHTON, D.; LYNCH, E.; HEATH, M. R. A microbiological study of primary root-caries lesions with different treatment needs. **J Dent Res**, v. 72, p. 623-9, 3 1993. ISSN ISSN: 0022-0345 (Print) 0022-0345 (Linking).

BRETZ, W. A.; THOMAS, J. G.; WEYANT, R. J. Familial Oral Microbial Imbalance and Dental Caries Occurrence in Their Children. **Univ Odontol**, v. 32, n. 68, p. 109-116, 2013. ISSN 0120-4319 (Print) 0120-4319.

BRIGHENTI, F. L. et al. Evaluation of caries-associated virulence of biofilms from Candida albicans isolated from saliva of pediatric patients with sickle-cell anemia. **Journal of applied oral science : revista FOB**, v. 22, n. 6, p. 484-489, 2014. ISSN 1678-7765. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613658619> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720130603> >.

BRUSCA, M. I. et al. Mechanisms of interaction between Candida albicans and Streptococcus mutans: an experimental and mathematical modelling study. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 71, n. 3-4, p. 416-423, 2013. ISSN 1502-3850. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L563014243> >.

CAROLINE DE ABREU BRANDI, T. et al. Demineralizing potential of dental biofilm added with Candida albicans and Candida parapsilosis isolated from preschool children with and without caries. **Microb Pathog**, v. 100, p. 51-55, Nov 2016. ISSN 0882-4010.

CAVAZANA, T. P. et al. pH changes of mixed biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* after exposure to sucrose solutions in vitro. **Arch Oral Biol**, v. 90, p. 9-12, 2018/03 2018. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.02.019> >.

CERQUEIRA, D. F. et al. Oral *Candida* colonization and its relation with predisposing factors in HIV-infected children and their uninfected siblings in Brazil: the era of highly active antiretroviral therapy. **J Oral Pathol Med**, v. 39, p. 188-94, 2010.

CHAGAS, M. S. et al. Reduction of *Candida* species colonization in the oral cavity of children infected with human immunodeficiency virus after dental treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 108, p. 383-8, 9 2009. ISSN ISSN: 1528-395X (Electronic) 1079-2104 (Linking).

CHAGAS, M. S. D. Prevalência de *Candida* spp isoladas da mucosa bucal e de lesões cáries cavitadas em dentina de crianças infectadas pelo HIV. p. 85-85, 2008/10 2008.

CHARONE, S. et al. Biofilm of *Candida albicans* from oral cavity of an HIV-infected child: challenge on enamel microhardness. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 115, n. 4, p. 500-4, Apr 2013.

_____. Role of *Candida* species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. **Journal of applied oral science : revista FOB**, v. 25, n. 1, p. 53-60, 2017. ISSN 1678-7765. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615183482> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/1678-77572016-0021> >.

ELLEPOLA, K. et al. Bacterial GtfB Augments *Candida albicans* Accumulation in Cross-Kingdom Biofilms. **J Dent Res**, v. 96, n. 10, p. 1129-1135, Sep 2017. ISSN 0022-0345.

FALSETTA, M. L. et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 5, p. 1968-1981, 2014. ISSN 1098-5522 0019-9567. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372875166> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00087-14> >.

GREGOIRE, S. et al. Role of glucosyltransferase B in interactions of *Candida albicans* with *Streptococcus mutans* and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces. **Appl Environ Microbiol**, v. 77, n. 18, p. 6357-67, Sep 2011. ISSN 0099-2240.

HE, J. et al. RNA-Seq Reveals Enhanced Sugar Metabolism in *Streptococcus mutans* Co-cultured with *Candida albicans* within Mixed-Species Biofilms. **Front Microbiol**, v. 8, p. 1036, 2017. ISSN 1664-302X (Print) 1664-302x.

HERTEL, S. et al. Initial microbial colonization of enamel in children with different levels of caries activity: An in situ study. **Am J Dent**, v. 30, n. 3, p. 171-176, Jun 2017. ISSN 0894-8275 (Print) 0894-8275.

HWANG, G. et al. Candida albicans mannans mediate Streptococcus mutans exoenzyme GtfB binding to modulate cross-kingdom biofilm development in vivo. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 6, 2017. ISSN 1553-7374 1553-7366. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617190911> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1006407> >.

_____. Binding Force Dynamics of Streptococcus mutans-glucosyltransferase B to Candida albicans. **J Dent Res**, v. 94, n. 9, p. 1310-7, Sep 2015. ISSN 0022-0345.

JACOB, L. S. et al. Role of dentinal carious lesions in the pathogenesis of oral candidiasis in HIV infection. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 129, n. 2, p. 187-194, 1998. ISSN 0002-8177. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L128234738> >.

JAROSZ, L. M. et al. Streptococcus mutans competence-stimulating peptide inhibits Candida albicans hypha formation. **Eukaryot Cell**, v. 8, n. 11, p. 1658-64, Nov 2009. ISSN 1535-9786.

KIM, D. et al. Candida albicans stimulates Streptococcus mutans microcolony development via cross-kingdom biofilm-derived metabolites. **Sci Rep**, v. 7, p. 41332, Jan 30 2017. ISSN 2045-2322.

KLINKE, T. et al. Acid production by oral strains of candida albicans and lactobacilli. **Caries Research**, v. 43, n. 2, p. 83-91, 2009. ISSN 0008-6568. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50439703> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1159/000204911> >.

KLINKE, T. et al. Dental caries in rats associated with Candida albicans. **Caries Res**, v. 45, n. 2, p. 100-6, 2011. ISSN 0008-6568.

_____. Changes in Candida spp., mutans streptococci and lactobacilli following treatment of early childhood caries: a 1-year follow-up. **Caries Res**, v. 48, n. 1, p. 24-31, 2014. ISSN 0008-6568.

KOO, H.; BOWEN, W. H. Candida albicans and Streptococcus mutans: A potential synergistic alliance to cause virulent tooth decay in children. **Future Microbiology**, v. 9, n. 12, p. 1295-1297, 2014. ISSN 1746-0921 1746-0913. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601070689> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.14.92> >.

LI, W. Role of Candida albicans-secreted aspartyl proteinases (Saps) in severe early childhood caries. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 6, p. 10766-10779, 2014. ISSN 1422-0067. Disponível em: <

NARHI, T. O.; KURKI, N.; AINAMO, A. Saliva, salivary micro-organisms, and oral health in the home-dwelling old elderly--a five-year longitudinal study. **J Dent Res**, v. 78, n. 10, p. 1640-6, Oct 1999. ISSN 0022-0345 (Print) 0022-0345.

ROCHA, G. R. et al. Effect of tt-farnesol and myricetin on in vitro biofilm formed by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. **BMC Complement Altern Med**, v. 18, n. 1, p. 61-61, 2018/02 2018. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-018-2132-x> >.

PARK, S. J. et al. Influence of bacterial presence on biofilm formation of *Candida albicans*. **Yonsei Med J**, v. 55, n. 2, p. 449-58, Mar 2014. ISSN 0513-5796.

PIENIHAKKINEN, K. Salivary lactobacilli and yeasts in relation to caries increment. Annually repeated measurements versus a single determination. **Acta Odontol Scand**, v. 46, n. 1, p. 57-62, Feb 1988. ISSN 0001-6357 (Print) 0001-6357.

RADFORD, J. R. et al. Does social deprivation in 1, 2, 3 and 4-year-old Scottish infants influence the frequency isolation of caries-associated micro-organisms? **J Dent**, v. 29, n. 5, p. 325-32, Jul 2001. ISSN 0300-5712 (Print) 0300-5712.

RUSSELL, J. I. et al. Prediction of caries increment in Scottish adolescents. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 19, n. 2, p. 74-7, 1991/04 1991.

SCHEININ, A. et al. Multifactorial modeling for root caries prediction: 3-year follow-up results. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 22, n. 2, p. 126-9, 1994/04 1994.

SHEN, S. et al. Bacterial and yeast flora of root surface caries in elderly, ethnic Chinese. **Oral Dis**, v. 8, n. 4, p. 207-17, Jul 2002. ISSN 1354-523X (Print) 1354-523x.

SMILINE, G. A. et al. A preliminary study on the screening of emerging drug resistance among the caries pathogens isolated from carious dentine. **Indian J Dent Res**, v. 23, n. 1, p. 26-30, Jan-Feb 2012. ISSN 0970-9290.

SZABÓ, B. et al. Studies on the possible aetiological role of different *Candida* species in pathogenesis of dentine caries by monitoring the calcium release from tooth particles. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, v. 61, n. 1, p. 11-17, 2014. ISSN 1217-8950 1588-2640. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372634038> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.1.2> >.

SZTAJER, H. et al. Cross-feeding and interkingdom communication in dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. **The ISME journal**, v. 8, n. 11, p. 2256-2271, 2014. ISSN 1751-7370. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604746161> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2014.73> >.

THOMAS, A.; THAKUR, S. R.; SHETTY, S. B. Anti-microbial efficacy of green tea and chlorhexidine mouth rinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* spp. and

Candida albicans in children with severe early childhood caries: A randomized clinical study. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v. 34, n. 1, p. 65-70, 2016/02 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4103/0970-4388.175518> >.

UDAYALAXMI, J.; SHENOY, N. Comparison Between Biofilm Production, Phospholipase and Haemolytic Activity of Different Species of *Candida* Isolated from Dental Caries Lesions in Children. **J Clin Diagn Res**, v. 10, n. 4, p. Dc21-3, Apr 2016. ISSN 2249-782X (Print) 0973-709x.

VILCHEZ, R. et al. *Streptococcus mutans* inhibits *Candida albicans* hyphal formation by the fatty acid signaling molecule trans-2-decenoic acid (SDSF). **Chembiochem**, v. 11, n. 11, p. 1552-62, Jul 26 2010. ISSN 1439-4227.

WALL-MANNING, G. M. et al. Checkerboard DNA-DNA hybridisation technology focused on the analysis of Gram-positive cariogenic bacteria. **J Microbiol Methods**, v. 51, n. 3, p. 301-11, Nov 2002. ISSN 0167-7012 (Print) 0167-7012.

WILLEMS, H. M. et al. *Candida albicans* in oral biofilms could prevent caries. v. 74, n. 5, 2016/05 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftw039> >.

ANEXO 2 - LISTA DE ARTIGOS COM DADOS INCOMPLETOS

AKPATA, E. S. et al. Caries experience among children with type 1 diabetes in Kuwait. **Pediatr Dent**, v. 34, n. 7, p. 468-72, 2012/12 2012.

AL-HABOUBI, M. et al. Oral health patterns of independently living dentate older people: a cross-sectional survey of dental attendees in south-east London. **Gerodontology**, v. 31, n. 4, p. 265-73, 2014/00 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/ger.12033> >.

AL-HEBSHI, N. N. et al. Salivary Candida species carriage patterns and their relation to caries experience among yemeni children. **Oral Health Prev Dent**, v. 13, n. 1, p. 41-9, 2015/00 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a31672> >.

BEERENS, M. W.; TEN CATE, J. M.; VAN DER VEEN, M. H. Microbial profile of dental plaque associated to white spot lesions in orthodontic patients immediately after the bracket removal. **Arch Oral Biol**, v. 78, p. 88-93, 2017/02 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.02.011> >.

BEIGHTON, D.; ADAMSON, A.; RUGG-GUNN, A. Associations between dietary intake, dental caries experience and salivary bacterial levels in 12-year-old English schoolchildren. **Archives of oral biology**, v. 41, n. 3, p. 271-280, 1996. ISSN 0003-9969. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L126258367> >.

BEIGHTON, D. et al. Oral Bifidobacteria: caries-associated bacteria in older adults. **Journal of dental research**, v. 89, n. 9, p. 970-974, 2010. ISSN 1544-0591. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603410101> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/0022034510369319> >.

_____. Salivary levels of mutans streptococci, lactobacilli, yeasts, and root caries prevalence in non-institutionalized elderly dental patients. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 19, n. 5, p. 302-7, 1991/10 1991.

CHARONE, S. Prevalência de Candida spp isolada em biofilme dental e sua associação com a doença cárie em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). p. 89-89, 2009/00 2009.

CORTELLI, S. C. et al. Correlation between Candida spp. and DMFT index in a rural population. **Braz. j. oral sci**, v. 5, n. 17, p. 1007-1011, 2006/00 2006. Disponível em: < <http://libdigi.unicamp.br/document/?view=15094> >.

DOMANESCHI, C. Prevalência de colonização e infecção bucal por Candida e de cárie não-tratada em pacientes pediátricos com aids. p. 95-95, 2007/00 2007.

ERSIN, N. K. et al. Association of maternal-child characteristics as a factor in early childhood caries and salivary bacterial counts. **J Dent Child (Chic)**, v. 73, n. 2, p. 105-11, May-Aug 2006. ISSN 1551-8949 (Print)

1551-8949.

FRANCO, E. et al. Dental disease, caries related microflora and salivary IgA of children with severe congenital cardiac disease: an epidemiological and oral microbial survey. **Pediatr Dent**, v. 18, n. 3, p. 228-35, May-Jun 1996. ISSN 0164-1263 (Print) 0164-1263.

GLAŽAR, I. et al. Salivary flow rate, oral yeast colonization and dental status in institutionalized and non-institutionalized elderly. **Acta Clinica Croatica**, v. 55, n. 3, p. 390-395, 2016. ISSN 1333-9451 0353-9466. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614335402> >.Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2016.55.03.06> >.

HINTAO, J. et al. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. **Oral Microbiol Immunol**, v. 22, n. 3, p. 175-81, Jun 2007. ISSN 0902-0055 (Print) 0902-0055.

KARJALAINEN, S. et al. High sucrose intake at 3 years of age is associated with increased salivary counts of mutans streptococci and lactobacilli, and with increased caries rate from 3 to 16 years of age. **Caries Res**, v. 49, n. 2, p. 125-32, 2015. ISSN 0008-6568.

KIDD, S. A. et al. Dental disease indices and caries-related microflora in children with glycogen storage disease. **Int J Paediatr Dent**, v. 12, n. 1, p. 8-13, Jan 2002. ISSN 0960-7439 (Print) 0960-7439.

LOESCHE, W. J. et al. Factors which are associated with dental decay in the older individual. **Gerodontology**, v. 16, n. 1, p. 37-46, 1999. ISSN 0734-0664. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L31290685> >.

MAJEWSKA, A. et al. Occurrence of yeast-like fungi the oral cavity and dental caries intensity. **Mikologia Lekarska**, v. 7, n. 2, p. 71-75, 2000. ISSN 1232-986X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30618331> >.

_____. Hydrolytic activity of yeast-like fungi Candida strains in caries resistant and susceptible patients. **Mikologia Lekarska**, v. 13, n. 3, p. 199-205, 2006. ISSN 1232-986X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44520973> >.

MASALIN, K. E.; MURTOMAA, H. T.; SIPILA, K. P. Dental caries risk in relation to dietary habits and dental services in two industrial populations. **J Public Health Dent**, v. 54, n. 3, p. 160-6, Summer 1994. ISSN 0022-4006 (Print) 0022-4006.

MAZENGO, M. C.; TENOVUO, J.; HAUSEN, H. Dental caries in relation to diet, saliva and cariogenic microorganisms in Tanzanians of selected age groups. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 24, n. 3, p. 169-74, Jun 1996. ISSN 0301-5661 (Print) 0301-5661.

MEURMAN, J. H. et al. Gingival and dental status, salivary acidogenic bacteria, and yeast counts of patients with active or inactive Crohn's disease. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 77, n. 5, p. 465-468, 1994. ISSN 0030-4220. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L24923235> >.

MOALIC, E. et al. Fungal oral flora and dental status in an elderly institutionalized population in developing countries: Example of the Sao Tome Republic. **Journal de Mycologie Medicale**, v. 10, n. 3, p. 145-147, 2000. ISSN 1156-5233. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30943145> >.

MOREIRA, D. et al. Candida spp. biotypes in the oral cavity of school children from different socioeconomic categories in Piracicaba-SP, Brazil. **Pesqui Odontol Bras**, v. 15, n. 3, p. 187-95, Jul-Sep 2001. ISSN 1517-7491 (Print) 1517-7491.

MUSTAFA, D. et al. The dental health and caries-related microflora in children with craniosynostosis. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 38, n. 6, p. 629-35, Nov 2001. ISSN 1055-6656 (Print) 1055-6656.

OLIVEIRA, C. A. G. D. R. Relação entre a doença cárie e Candida spp. isoladas do biofilme dental de crianças infectadas pelo HIV: estudo clínico-laboratorial. p. 125-125, 2013/00 2013.

PIENIHAKKINEN, K. Caries prediction through combined use of incipient caries lesions, salivary buffering capacity, lactobacilli and yeasts in Hungary [corrected]. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 15, n. 6, p. 325-8, Dec 1987. ISSN 0301-5661 (Print) 0301-5661.

PIENIHAKKINEN, K.; SCHEININ, A.; BANOCZY, J. Screening of caries in children through salivary lactobacilli and yeasts. **Scand J Dent Res**, v. 95, n. 5, p. 397-404, Oct 1987. ISSN 0029-845X (Print) 0029-845x.

RAITIO, M.; PIENIHÄKKINEN, K.; SCHEININ, A. Assessment of single risk indicators in relation to caries increment in adolescents. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 54, n. 2, p. 113-117, 1996a. ISSN 0001-6357. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L126255603> >.

_____. Multifactorial modeling for prediction of caries increment in adolescents. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 54, n. 2, p. 118-121, 1996b. ISSN 0001-6357. Disponível em: <

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L126255604> >.

RATSON, T. et al. Salivary Candida, caries and Candida in toothbrushes. **J Clin Pediatr Dent**, v. 37, n. 2, p. 167-70, 2012/00 2012.

RISHEIM, H.; ARNEBERG, P.; BIRKHED, D. Oral sugar clearance and root caries prevalence in rheumatic patients with dry mouth symptoms. **Caries Res**, v. 26, n. 6, p. 439-44, 1992. ISSN 0008-6568 (Print) 0008-6568.

RODRIGUEZ, P. et al. Relation between Candida spp in dental plaque and nutritional status in kindergarten children. **FASEB Journal**, v. 29, n. 1, 2015. ISSN 0892-6638. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71864633> >.

RUSSELL, J. I. et al. Caries prevalence and microbiological and salivary caries activity tests in Scottish adolescents. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 18, n. 3, p. 120-5, 1990/06 1990.

SIAHI-BENLARBI, R. et al. Caries-, Candida- and Candida antigen/antibody frequency in children after heart transplantation and children with congenital heart disease. **Pediatr Transplant**, v. 14, n. 6, p. 715-21, 2010/00 2010. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01115.x> >.

SIMONS, D. et al. Relationship between oral hygiene practices and oral status in dentate elderly people living in residential homes. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 29, n. 6, p. 464-470, 2001. ISSN 0301-5661. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L35569267> >.

SIUDIKIENE, J. et al. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus. **Caries Research**, v. 42, n. 5, p. 354-362, 2008. ISSN 0008-6568. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50253120> >. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1159/000151582> >.

SONBOL, H. et al. Dental health indices and caries-related microflora in children with severe haemophilia. **Haemophilia**, v. 7, n. 5, p. 468-74, Sep 2001. ISSN 1351-8216 (Print) 1351-8216.

ZAREMBA, M. L. et al. Incidence rate of Candida species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. **Advances in medical sciences**, v. 51 Suppl 1, p. 233-236, 2006. ISSN 1896-1126. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46937256> >.

ZOITOPOULOS, L. et al. Dental caries and caries-associated micro-organisms in the saliva and plaque of 3- and 4-year-old Afro-Caribbean and Caucasian children in south London. **Archives of Oral Biology**, v. 41, n. 11, p. 1011-1018, 1996. ISSN 0003-9969. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27089834>>. Disponível em: <
[http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9969\(96\)00085-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9969(96)00085-4)>.