

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO – MESTRADO
CLÍNICA ODONTOLÓGICA – CARIOLOGIA/DENTÍSTICA

ALEXANDRA FELDMANN

**CONSUMO DE MATRIZES LÍQUIDAS CONTENDO PROBIÓTICOS NO
CONTROLE DA CÁRIE DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Porto Alegre

2022

ALEXANDRA FELDMANN

Linha de Pesquisa:

Biomateriais e Técnicas Terapêuticas em Odontologia

**CONSUMO DE MATRIZES LÍQUIDAS CONTENDO PROBIÓTICOS NO
CONTROLE DA CÁRIE DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica com ênfase em Cariologia e Dentística.

Orientador: Prof. Dr Rodrigo Alex Arthur

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Sandra Liana Henz

Porto Alegre

2022

Feldmann, Alexandra
CONSUMO DE MATRIZES LÍQUIDAS CONTENDO PROBIÓTICOS
NO CONTROLE DA CÁRIE DENTÁRIA - REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE / Alexandra Feldmann. -- 2022.
67 f.
Orientador: Rodrigo Alex Arthur.

Coorientadora: Sandra Liana Henz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Matrizes líquidas suplementadas com probióticos.
2. Controle de cárie dentária. 3. Revisão sistemática
e meta-análise . I. Arthur, Rodrigo Alex, orient. II.
Liana Henz, Sandra, coorient. III. Título.

ALEXANDRA FELDMANN

**CONSUMO DE MATRIZES LÍQUIDAS CONTENDO PROBIÓTICOS NO
CONTROLE DA CÁRIE DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica com ênfase em Cariologia e Dentística.

Orientador: Prof. Dr Rodrigo Alex Arthur

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Sandra Liana Henz

Porto Alegre, 25 de Julho de 2022

Prof. Dr Rodrigo Alex Arthur

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a Marisa Maltz Turkienicz

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a Tamires Timm Maske

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a Luana Severo Alves

Universidade Federal de Santa Maria

AGRADECIMENTOS

Quando fui aprovada no Mestrado, ganhei uma grande oportunidade, a de estar sob a dedicada orientação dos professores Sandra Liana Henz e Rodrigo Alex Arthur, os quais tenho imensa gratidão por terem me aceito como orientada, pelo incentivo a sempre fazer o melhor e pelas oportunidades de crescimento e conhecimento durante todo este período.

Esse trabalho também só foi possível pela importante parceria do Gustavo Eidt, o qual estendo minha gratidão por ter contribuído com excelência e organização, e por todo conhecimento compartilhado sobre o tema.

A decisão de cursar Mestrado surgiu no último semestre da graduação, incentivada pela minha orientadora, Cristiane Machado Mengatto, que me inspirou a gostar de pesquisa, e eu não poderia finalizar essa etapa sem agradecê-la.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de pós-graduação da Faculdade de Odontologia por tornar possível meu desenvolvimento acadêmico. Assim como todos os professores da faculdade e programa, em especial os da área de Cariologia e Dentística.

Aos meus pais, Salete e Robinson, e ao meu irmão, Matheus, que mesmo longe, estiveram presentes, me incentivando a continuar estudando. Ao Francisco pela calma, amor e incentivo a sempre ir em frente.

A todos os colegas e amigos que cruzaram meu caminho durante o Mestrado e de alguma forma contribuíram com a minha trajetória.

À banca examinadora, pela disponibilidade e atenção dedicadas a este trabalho.

À UFRGS por disponibilizar um ensino de qualidade e gratuito.

À CAPES pela concessão de bolsa de estudos.

RESUMO

Objetivos: Este estudo teve por objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, se o consumo de matrizes líquidas suplementadas com probióticos é capaz de contribuir com promoção de saúde bucal em termos de controle de cárie dentária. **Métodos:** Busca estruturada por estudos elegíveis foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Web of Science. Foram incluídos estudos clínicos de intervenção, controlados e realizados em humanos que avaliavam o consumo de matrizes líquidas suplementadas com probióticos no controle de cárie (reportando tanto desfechos microbiológicos e bioquímicos, quanto desfechos clínicos - incremento ou experiência de cárie) publicados até junho de 2022 sem qualquer restrição de idioma ou de ano de publicação. Leitura dos títulos e resumos dos registros identificados para avaliação da elegibilidade foi realizada por dois revisores de forma independente com discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. Após síntese qualitativa, estudos que apresentaram dados completos para o desfecho cárie foram incluídos na síntese quantitativa, através de meta-análise para se estimar o efeito do consumo dos probióticos no incremento de cárie (por meio da diferença padronizada de médias) ou na experiência de cárie (por meio do risco relativo). Risco de viés e análise da certeza da evidência científica dos estudos analisados na meta-análise foram avaliados de acordo com o Manual Cochrane e critérios GRADE, respectivamente. **Resultados:** Um total de 4.327 registros foram encontrados. Para a síntese qualitativa, foram incluídos 41 ensaios clínicos randomizados (correspondendo a um total de 5.252 participantes de diferentes idades) que compararam o efeito das matrizes líquidas contendo probióticos com grupo controle ou placebo para os desfechos acima descritos. Observou-se um menor incremento de cárie [-0,23, (IC 95% - 0,39 - 0,08; $p < 0,003$; 4 estudos)] (com nível de certeza baixo) e uma menor experiência de cárie [0,79 (IC 95% 0,65 – 0,97; $p=0.02$; 2 estudos) (com nível de certeza moderado) em favor do consumo de probióticos. Análise de viés apresentou “algumas preocupações” para a maioria dos estudos. A maioria dos estudos indicou que o consumo de matrizes líquidas contendo probióticos promoveu redução de contagens de *S. mutans* no biofilme e na saliva. Os resultados sobre contagens de *Lactobacillus*, pH salivar e capacidade tampão da saliva em resposta à intervenção foram inconclusivos. **Conclusões:** Consumo de matrizes líquidas contendo probióticos pode reduzir o incremento e a experiência de cárie e promover redução nas contagens salivares e no biofilme de *S. mutans*, porém, as evidências ainda são fracas para que recomendações sejam feitas.

Palavras-chave: Probióticos; cárie; bactérias cariogênicas.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate whether the consumption of liquid matrices supplemented with probiotics can contribute to oral health promotion with regard to the control of dental caries through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** A structured search for eligible studies was performed in Pubmed, Embase and Web of Science databases. Interventional, controlled, human trials that evaluated the consumption of liquid matrices supplemented with probiotics in the prevention and control of caries (reporting both microbiological and biochemical outcomes were included, as well as clinical outcomes in terms of caries increment or experience) published up to May 2021 without any restrictions on language or year of publication. Reading of titles and abstracts of identified records for eligibility assessment was performed by two reviewers independently with disagreements resolved by a third reviewer. After qualitative synthesis, studies that presented complete data for clinical outcome and were included in the quantitative synthesis (meta-analysis) to estimate the effect of probiotic consumption on-increment (through the standardized difference of means) or caries experience (through means of relative risk). The risk of bias and analysis of certainty of scientific evidence of the studies analyzed in the meta-analysis were assessed according to the Cochrane Manual and GRADE criteria, respectively. **Results:** A total of 4.327 records were found. For the qualitative synthesis, 41 randomized clinical trials were included (corresponding to a total of 5.252 participants of different ages) that compared the effect of liquid matrices containing probiotics with a control group or placebo for the outcomes described above. There was a lower caries increment [-0.23, (95% CI - 0.39 - 0.08; p <0.003; 4 studies)] (with low certainty level) and a lower caries experience [0.79 (95% CI 0.65 – 0.97; p=0.02; 2 studies) (with moderate level of certainty) in favor of probiotic consumption. Bias analysis presented “some concerns” for most studies. Most studies indicated that the consumption of liquid matrices containing probiotics promoted a reduction in *S. mutans* counts in the biofilm and the saliva. Results on *Lactobacillus* counts, salivary pH, and saliva buffering capacity in response to the intervention were inconclusive. **Conclusions:** Consumption of liquid matrices containing probiotics can reduce the increment and caries experience and promote a reduction in salivary counts and *S. mutans* biofilm, however, the evidence is still weak for recommendations to be made.

Keywords: Probiotics; Dental caries; Cariogenic bacteria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Fluxograma da estratégia de busca **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 2.** Diferença padronizada de médias e intervalo de confiança do incremento de cárie antes e após o consumo de probióticos **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 3.** Razão de risco para cárie dentária (experiência de cárie) após as intervenções..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 4.** Resumo do risco de viés. **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 5.** Gráfico de risco de viés. **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 6.** GRADE: Matrizes líquidas contendo probióticos comparado a matrizes líquidas sem probióticos para controle da cárie dentária.**Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca nas respectivas bases de dados **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 2. Características dos estudos com desfecho clínico para cárie **Error! Bookmark not de**

Tabela 3. Características dos estudos que apresentavam apenas desfechos laboratoriais..... **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 4. Estudos avaliando desfecho clínico para cárie **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 5. Experiência e incremento de cárie (média \pm dp) nos estudos que avaliaram desfecho clínico para cárie **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 6. Incremento de cárie [n (%) de indivíduos com novas cavidades de cárie ao final do estudo] e associações (OR) entre consumo de matrizes líquidas contendo probiótico e incremento de cárie..... **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 7. Consumo de matrizes líquidas contendo probióticos e risco de cárie **Error! Bookmark**

Tabela 8. Estudos com matrizes líquidas não-lácteas **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 9. Estudos com matrizes líquidas lácteas fermentadas **Error! Bookmark not defined.**

Tabela 10. Estudos com matrizes lácteas não-fermentadas **Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE SÍMBOLOS ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

B. animalis – *Bifidobacterium animalis*

B. lactis – *Bifidobacterium lactis*

B. bifidum – *Bifidobacterium bifidum*

B. longum – *Bifidobacterium longum*

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations

g – Grama

GRADE - *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*

ICDAS - Sistema Internacional de Detecção e Avaliação de Cáries

L. acidophilus – *Lactobacillus acidophilus*

L. bifidum – *Lactobacillus bifidum*

L. bulgaricus – *Lactobacillus bulgaricus*

L. casei – *Lactobacillus casei*

L. paracasei – *Lactobacillus paracasei*

L. reuteri – *Lactobacillus reuteri*

L. rhamnosus – *Lactobacillus rhamnosus*

L. sporogens – *Lactobacillus sporogens*

L. termophilus – *Lactobacillus termophilus*

LTB – *Lactobacillus*

mL – mililitro

MCE – medição de condutância elétrica

OMS – Organização Mundial da Saúde

PECs - polissacarídeos extracelulares

RCT – Estudo clínico randomizado

S. mutans – *Streptococcus mutans*

SM – *Streptococcus mutans*

UFC – Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA	12
ARTIGO	16
RESUMO	17
INTRODUÇÃO	19
MÉTODOS DA REVISÃO	Error! Bookmark not defined.
Delineamento	Error! Bookmark not defined.
Questão de pesquisa e estratégia de busca	Error! Bookmark not defined.
Critérios de inclusão e de exclusão	Error! Bookmark not defined.
Seleção dos estudos e extração de dados	Error! Bookmark not defined.
Análise do risco de viés dos estudos incluídos	Error! Bookmark not defined.
Síntese e análise dos dados	Error! Bookmark not defined.
RESULTADOS	Error! Bookmark not defined.
Seleção dos estudos	Error! Bookmark not defined.
Características dos estudos	Error! Bookmark not defined.
Desfechos primários	Error! Bookmark not defined.
Síntese quantitativa dos resultados: meta-análise	Error! Bookmark not defined.
Avaliação do risco de viés	Error! Bookmark not defined.
Análise da certeza da evidência científica	Error! Bookmark not defined.
Desfechos secundários (microbiológicos e bioquímicos)	Error! Bookmark not defined.
DISCUSSÃO	Error! Bookmark not defined.
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A cárie é uma das doenças crônicas mais prevalentes do mundo e que reduz seriamente a qualidade de vida humana e causa um grande ônus econômico (CHENG *et al.*, 2022). O desenvolvimento desta doença está relacionado a fatores biológicos, físicos, ambientais e relacionados ao estilo de vida. Por exemplo, a alta contagem/abundância de microrganismos cariogênicos, baixo fluxo salivar, exposição insuficiente ao flúor, higiene bucal deficiente, métodos inadequados de alimentação (elevada ingestão de açúcares entre as refeições principais) e pobreza são alguns dos fatores relacionados a sua ocorrência (FEJERSKOV, 2004). Essa doença se manifesta como resultado de um desequilíbrio ecológico entre o hospedeiro e o microbioma da cavidade bucal, denominado de disbiose. Certas condições, como por exemplo, a acidificação devido à fermentação de carboidratos, podem inibir o crescimento de microrganismos benéficos e impulsionar a seleção de microrganismos patobiontes (com um fenótipo patogênico), aumentando assim o risco de desenvolvimento de cárie (ROSIER; MARSH; MIRA, 2018).

Patobiontes são microrganismos que favorecem estados patológicos e que, habitualmente, não causam danos à saúde, porém, em algumas situações, como o desequilíbrio da microbiota, são capazes de promover modificações ambientais que predisõem o indivíduo ao desenvolvimento de doença. É o que ocorre com *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* spp., dois importantes microrganismos acidogênicos e acidúricos, envolvidos no desenvolvimento da cárie dentária. Se condições de baixo pH são constantemente mantidas na cavidade bucal, esses microrganismos tornam-se mais abundantes (devido sua elevada aciduricidade) em detrimento dos microrganismos benéficos (que apresentam baixo potencial acidogênico). A maior colonização do biofilme dentário pelos microrganismos acidúricos, e que são altamente acidogênicos, contribui para a manutenção de valores baixos de pH por longos períodos predispondo as superfícies dentárias ao desenvolvimento de cárie (MARSH, 2018).

As atuais estratégias preventivas para o controle da cárie dentária abrangem principalmente o uso de fluoretos, monitoramento dietético e controle mecânico do biofilme. No entanto, a melhor compreensão sobre as interações existentes entre a

microbiota residente e sua relação com o hospedeiro, nos permitiu pensar em novas oportunidades para promover a simbiose (relação funcional harmônica) tanto entre os microrganismos e o hospedeiro, quanto entre os próprios microrganismos presentes na cavidade bucal. Isso inclui a modificação do biofilme com uso de probióticos, com vistas a manipular o ambiente oral para favorecer seletivamente o crescimento de espécies benéficas e moderar o crescimento e o metabolismo do biofilme para reduzir a probabilidade de disbiose (HOARE *et al.*, 2017; LONGBOTTOM *et al.*, 2009).

A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) afirma que os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em concentrações suficientes, exercem um efeito positivo no hospedeiro quando consumidos por via oral”. Assim, o efeito do uso de probióticos para a saúde geral é expressivamente descrito na literatura, sendo considerado um promotor de saúde (MANZOOR *et al.*, 2022). A observação de que algumas bactérias estariam associadas as condições de saúde foi proposto pela primeira vez por Elie Metchnikoff, há mais de um século, quando ele observou que bactérias produtoras de ácido lático, eram benéficas para o hospedeiro, reduzindo o crescimento de bactérias patogênicas dentro do cólon (PODOLSKY, 2012).

No Brasil, o uso de probióticos em alimentos requer a prévia avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e a mesma, permite que alegações de efeitos na saúde sejam feitas apenas para produtos contendo linhagens já reconhecidas. Apenas algumas linhagens específicas de probióticos são reconhecidas pela ANVISA, e como exemplo de espécies aceitas por ela, encontramos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus reuteri* (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

As doenças da cavidade bucal constituem algumas das formas mais comuns e dispendiosas de doenças em humanos. Embora o uso rotineiro do flúor e outros esforços preventivos tenham levado a um declínio considerável na prevalência e severidade de cárie dentária, o controle dessa doença ainda é complexo e segue sendo não completamente alcançado (CHENG *et al.*, 2022). Portanto, melhorar o manejo dessa doença é uma questão fundamental para a população. Nesse

sentido, a utilização de probióticos parece ser uma forma alternativa e promissora, a fim de reestabelecer o equilíbrio microbiológico e a manutenção de um microbioma oral simbiótico. O potencial dos probióticos na cavidade oral é um assunto de crescente interesse, considerando suas atividades específicas e efeitos inibitórios sobre o crescimento de patógenos.

Os mecanismos de ação dos probióticos parecem estar relacionados com uma variedade de efeitos locais e sistêmicos, que envolvem modificação do ambiente, competição com patógenos por sítios de ligação e nutrientes, produção de bacteriocinas contra bactérias patogênicas e modulação imunológica (KELLER; TWETMAN, 2012; TEUGHELIS *et al.*, 2008). Os probióticos podem se apresentar como um concentrado de culturas adicionados a uma bebida ou alimento, inoculado em fibras prebióticas, inoculado em um alimento à base de leite (leite, iogurte, queijo e kefir, por exemplo) ou como células concentradas e secas embaladas como suplementos alimentares em pó, cápsulas e comprimidos (ÇAGLAR, E.; KARGUL; TANBOGA, 2005).

Os probióticos são adicionados, portanto, a diferentes alimentos e suplementos, que são considerados seus veículos de administração. Uma série de trabalhos que examinaram o efeito dos probióticos nesses diferentes veículos e seu efeito sobre a cárie já foram publicados (CAGETTI *et al.*, 2013). Uma revisão sistemática demonstrou que existem evidências que suportam o uso de probióticos para manejo de doença periodontal, porém para o manejo de cárie, as evidências não foram fortes o suficiente quando os desfechos de incidência e de experiência de doença decorrentes do consumo dos probióticos foram analisados (GRUNER; PARIS; SCHWENDICKE, 2016). Outra meta-análise se concentrou em explorar o efeito do uso de suplementos probióticos em desfechos clínicos, quando avaliou presença de cárie dentária na primeira infância. Esse trabalho demonstrou um efeito pequeno, mas estatisticamente significativo do uso de suplementos probióticos na diminuição do desenvolvimento e progressão de lesões de cárie (TWETMAN; JØRGENSEN, 2021).

Esses efeitos encontrados também podem ser explicados considerando os desfechos laboratoriais. A diminuição nas contagens da bactéria *S. mutans* foi observada por uma revisão sistemática que avaliou o consumo de probióticos em

diferentes veículos e seu efeito cárie preventivo (LALEMAN *et al.*, 2014). Além da redução de *S. mutans*, outro exemplo de desfecho laboratorial, é o aumento do pH salivar que foi observado por uma revisão sistemática que avaliou uso de probióticos exclusivamente em produtos lácteos (NADELMAN *et al.*, 2018).

O foco da presente revisão sistemática e meta-análise é sobre o consumo de probióticos em matrizes líquidas e sua relação com cárie dentária, especialmente porque, um estudo que comparou matrizes líquidas e sólidas (NADELMAN *et al.*, 2018) observou que as matrizes líquidas, como leite e iogurte, pareciam ter efeitos melhores sobre controle de lesões cariosas do que matrizes sólidas, como o queijo, por exemplo. Portanto, o objetivo da presente revisão sistemática com meta-análise é avaliar o efeito de matrizes líquidas contendo probióticos sobre desfechos clínicos e laboratoriais relacionados à cárie dentária.

ARTIGO

CONSUMO DE MATRIZES LÍQUIDAS CONTENDO PROBIÓTICOS NO
CONTROLE DA CÁRIE DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Objetivos: Este estudo teve por objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, se o consumo de matrizes líquidas suplementadas com probióticos é capaz de contribuir com promoção de saúde bucal em termos de controle de cárie dentária. **Métodos:** Busca estruturada por estudos elegíveis foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Web of Science. Foram incluídos estudos clínicos de intervenção, controlados e realizados em humanos que avaliavam o consumo matrizes líquidas suplementadas com probióticos no controle de cárie (reportando tanto desfechos microbiológicos e bioquímicos, quanto desfechos clínicos - incremento ou experiência de cárie) publicados até junho de 2022 sem qualquer restrição de idioma ou de ano de publicação. Leitura dos títulos e resumos dos registros identificados para avaliação da elegibilidade foi realizada por dois revisores de forma independente com discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. Após síntese qualitativa, estudos que apresentaram dados completos para o desfecho clínico foram incluídos na síntese quantitativa, através de meta-análise para se estimar o efeito do consumo dos probióticos no incremento de cárie (por meio da diferença padronizada de médias) ou na experiência de cárie (por meio do risco relativo). Risco de viés e análise da certeza da evidência científica dos estudos analisados na meta-análise foram avaliados de acordo com o Manual Cochrane e critérios GRADE, respectivamente. **Resultados:** Um total de 4.327 registros foram encontrados. Para a síntese qualitativa, foram incluídos 41 ensaios clínicos randomizados (correspondendo a um total de 5.252 participantes de diferentes idades) que compararam o efeito das matrizes líquidas contendo probióticos com grupo controle ou placebo para os desfechos acima descritos. Observou-se um menor incremento de cárie [-0,23, (IC 95% - 0,39 - 0,08; $p < 0,003$; 4 estudos)] (com nível de certeza baixo) e uma menor experiência de cárie [0,79 (IC 95% 0,65 – 0,97; $p=0.02$; 2 estudos) (com nível de certeza moderado) em favor do consumo de probióticos. Análise de viés apresentou “algumas preocupações” para a maioria dos estudos. A maioria dos estudos indicou que o consumo de matrizes líquidas contendo probióticos promoveu redução de contagens de *S. mutans* no biofilme e na saliva. Os resultados sobre contagens de *Lactobacillus*, pH salivar e capacidade tampão da saliva em resposta à intervenção foram inconclusivos. **Conclusões:** Consumo de matrizes líquidas contendo probióticos pode reduzir o incremento e a experiência de cárie e promover redução nas contagens salivares e no biofilme de *S. mutans*, porém, as evidências ainda são fracas para que recomendações sejam feitas.

Palavras-chave: Probióticos; cárie; bactérias cariogênicas.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate whether the consumption of liquid matrices supplemented with probiotics can contribute to oral health promotion with regard to the control of dental caries through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** A structured search for eligible studies was performed in Pubmed, Embase and Web of Science databases. Interventional, controlled, human trials that evaluated the consumption of liquid matrices supplemented with probiotics in the prevention and control of caries (reporting both microbiological and biochemical outcomes were included, as well as clinical outcomes in terms of caries increment or experience) published up to May 2021 without any restrictions on language or year of publication. Reading of titles and abstracts of identified records for eligibility assessment was performed by two reviewers independently with disagreements resolved by a third reviewer. After qualitative synthesis, studies that presented complete data for clinical outcome and were included in the quantitative synthesis (meta-analysis) to estimate the effect of probiotic consumption on-increment (through the standardized difference of means) or caries experience (through means of relative risk). The risk of bias and analysis of certainty of scientific evidence of the studies analyzed in the meta-analysis were assessed according to the Cochrane Manual and GRADE criteria, respectively. **Results:** A total of 4.327 records were found. For the qualitative synthesis, 41 randomized clinical trials were included (corresponding to a total of 5.252 participants of different ages) that compared the effect of liquid matrices containing probiotics with a control group or placebo for the outcomes described above. There was a lower caries increment [-0.23, (95% CI - 0.39 - 0.08; p <0.003; 4 studies)] (with low certainty level) and a lower caries experience [0.79 (95% CI 0.65 – 0.97; p=0.02; 2 studies) (with moderate level of certainty) in favor of probiotic consumption. Bias analysis presented “some concerns” for most studies. Most studies indicated that the consumption of liquid matrices containing probiotics promoted a reduction in *S. mutans* counts in the biofilm and the saliva. Results on *Lactobacillus* counts, salivary pH, and saliva buffering capacity in response to the intervention were inconclusive. **Conclusions:** Consumption of liquid matrices containing probiotics can reduce the increment and caries experience and promote a reduction in salivary counts and *S. mutans* biofilm, however, the evidence is still weak for recommendations to be made.

Keywords: Probiotics; Dental caries; Cariogenic bacteria.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde definiu probióticos como micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem trazer algum benefício à saúde do hospedeiro (NET *et al.*, 2014). Os mecanismos de ação dos probióticos parecem estar relacionados com uma variedade de efeitos locais e sistêmicos, que envolvem modificação do ambiente, competição com patógenos por sítios de ligação e nutrientes, produção de bacteriocinas contra bactérias patogênicas e modulação imunológica (KELLER; TWETMAN, 2012; TEUGHEL *et al.*, 2008).

Os chamados alimentos funcionais são alimentos ou ingredientes que produzem efeitos benéficos à saúde, além de suas funções nutricionais básicas. Bebidas contendo probióticos são, portanto, consideradas também alimentos funcionais. Existem diferentes veículos para o fornecimento de probióticos, nos quais esses, podem estar presentes como um concentrado de culturas adicionados a bebidas e alimentos, como leite, iogurte, kefir, curd, queijos ou ainda, como células concentradas e secas embaladas na forma de suplementos alimentares (ÇAGLAR; KARGUL; TANBOGA, 2005). A maioria dos probióticos é desenvolvida explorando cepas específicas de alguns gêneros microbianos, os mais tradicionalmente utilizados são os microrganismos *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*. (PUNTILLO *et al.*, 2022).

As doenças bucais mais prevalentes na cavidade bucal, cárie dentária e doenças periodontais, se estabelecem quando a relação simbiótica entre hospedeiro e microbioma oral se rompe. Como essas doenças são consequência de um ambiente ecologicamente alterado, um microbioma saudável pode ser mantido ou até mesmo restaurado se os fatores indutores de disbiose forem inibidos ou controlados. Isso é consistente com o reconhecido efeito do consumo de bactérias probióticas através de produtos alimentares para restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal, por exemplo. Sendo assim, seria promissor considerar abordagens complementares para modificar também a microbiota oral e promover o crescimento de microrganismos benéficos (MARSH, 2018).

Por isso, o uso de probióticos como meio adjunto de promoção de saúde bucal é tema de crescente interesse. Revisões sistemáticas e meta-análises têm indicado que os indivíduos que consumiram probióticos em produtos lácteos por um período de 1 a 84 semanas possuíam menores contagens salivares de estreptococos do grupo mutans, ou de lactobacilos, microrganismos com reconhecido potencial cariogênico, após a intervenção comparado ao grupo controle (NADELMAN *et al.*, 2018). Outras duas meta-análises que testaram o efeito de probióticos em diferentes veículos (produtos lácteos, comprimidos, cereais e bebidas) por um período que variou de 2 dias até 84 semanas também encontraram resultado semelhante em relação a diminuição de contagens de *S. mutans*, entretanto, não observaram efeito significativo sobre os níveis de *Lactobacillus* (GRUNER; PARIS; SCHWENDICKE, 2016; LALEMAN *et al.*, 2014). Além da redução nas contagens de microrganismos potencialmente cariogênicos, o consumo de probióticos na forma de produtos lácteos (por um período que variou de 1 semana a 84 semanas) mostrou-se capaz de promover um aumento no pH salivar após a intervenção (NADELMAN *et al.*, 2018). De forma geral, esses resultados de desfechos microbiológicos e de pH indicam que os probióticos poderiam promover algum benefício em termos de controle de cárie dentária.

No que diz respeito ao efeito exercido pelos probióticos no controle de lesões de cárie, as evidências são contraditórias. Meta-análise realizada por Gruner *et al.* (2016) demonstrou que o consumo de probióticos (na forma de leite, produtos lácteos, bebidas não-lácteas e cereais, por um período de 2 dias a 84 semanas) não foi capaz de reduzir incremento de cárie nem experiência de cárie após a intervenção. Twetman & Jorgensen (2021), porém, concluíram que o consumo de leite e pastilhas suplementados com probióticos (durante 24 semanas a 84 semanas) promoveu um pequeno efeito clínico, porém significativo, de redução na incidência e no incremento de cárie em crianças. Essas diferenças entre os resultados, podem ser atribuídas, possivelmente, ao desenho experimental dos estudos, à idade dos participantes, à duração da intervenção e diferenças nos critérios para diagnóstico das lesões de cárie. Além disso, esses autores avaliaram, de forma conjunta, diferentes veículos de administração de probióticos.

A evidência disponível sugere que consumo de probióticos administrados na forma de matrizes líquidas parece ser mais efetivo na redução de contagens de microrganismos cariogênicos quando comparado ao consumo de probióticos em matrizes sólidas (NADELMAN *et al.*, 2018). A incorporação de probióticos em matrizes líquidas apresenta certa conveniência de ingestão, ou seja, uma tendência a simplificar o consumo (HILTON, 2017). Além disso, podemos especular que preparações líquidas parecem ter um contato mais direto com a cavidade oral e, portanto, poderiam apresentar um efeito tópico sobre os tecidos orais mais significativo do que outras preparações. O benefício em termos de controle de cárie dentária decorrente do consumo de matrizes líquidas suplementadas com probióticos, porém, ainda não é bem conhecido.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, se o consumo de matrizes líquidas suplementadas com probióticos é capaz de contribuir com promoção de saúde bucal em termos de controle de cárie dentária.

CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática indicam que o consumo de matrizes líquidas contendo probióticos pode reduzir o incremento de cárie e a experiência de cárie ao final do período de estudo avaliado pelos trabalhos. Entretanto, é importante considerar que probióticos não devem ser utilizados de forma isolada no controle da cárie dentária. A doença cárie deve ser controlada ao nível individual por meio de adequado controle de higiene bucal, uso de dentifrício fluoretado e redução na frequência de ingestão de carboidratos fermentáveis. Nesse sentido, entendemos que os probióticos poderiam ser utilizados como adjunto nesse processo de controle de doença.

Além disso, o consumo de bebidas na forma de leite, leite fermentado, leite em pó dissolvido em água ou leite, pó dissolvido em água, kefir, iogurte ou curd contendo gênero *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* Shirota) e gênero *Bifidobacterium* (*B. lactis* e *B. longum*) por um período de tempo que varia de 1 a 60 semanas, pode promover redução nas contagens salivares e no biofilme de *S. mutans*. Parece não haver um efeito nos níveis de pH salivar, no fluxo salivar nem na capacidade tampão da saliva.

REFERÊNCIAS

- ALP, Sevtap; BAKA, Zeliha Müge. Effects of probiotics on salivary Streptococcus mutans and Lactobacillus levels in orthodontic patients. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, [s. l.], v. 154, n. 4, p. 517–523, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2018.01.010>
- ANGARITA-DÍAZ, M. P. *et al.* Effects of a functional food supplemented with probiotics on biological factors related to dental caries in children: a pilot study. **European Archives of Paediatric Dentistry**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 161–169, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00468-y>
- BABINA, K *et al.* The Effect of Oral Probiotics (Streptococcus Salivarius k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. **NUTRIENTS**, [s. l.], v. 14, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14051124>
- BAFNA, HarshalPrakash *et al.* Effect of short-term consumption of amul probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus La5 and Bifidobacterium lactis Bb12 on salivary streptococcus mutans count in high caries risk individuals. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 111, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_447_16
- BHALLA, Manish *et al.* Mutans streptococci estimation in saliva before and after consumption of probiotic curd among school children. **Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 31, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2231-0762.151970>
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Probióticos: construção da lista de linhagens probióticas. **Anvisa**, [s. l.], p. 1–14, 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Análise+das+Linhagens+de+Probióticos__23042018.pdf/6e37da13-2151-4330-85b0-0f449dbb0e95
- CAGETTI, Maria Grazia *et al.* The use of probiotic strains in caries prevention: A systematic review. **Nutrients**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 2530–2550, 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/nu5072530>

ÇAGLAR, E.; KARGUL, B.; TANBOGA, I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 131–137, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01109.x>

ÇAGLAR, Esber *et al.* Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s. l.], v. 63, n. 6, p. 317–320, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00016350510020070>

CAUFIELD, P. W. *et al.* Oral Lactobacilli and Dental Caries: A Model for Niche Adaptation in Humans. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 94, n. X, p. 110S–118S, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034515576052>

CHENG, Lei *et al.* Expert consensus on dental caries management. [s. l.], n. February, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00167-3>

CHINNAPPA, Anitha *et al.* Probiotics for future caries control: A short-term clinical study. **Indian Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 547–549, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.123363>

CILDIR, Sule Kavaloglu *et al.* Reduction of salivary mutans streptococci in orthodontic patients during daily consumption of yoghurt containing probiotic bacteria. **European Journal of Orthodontics**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 407–411, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ejo/cjn108>

COGULU, Dilsah *et al.* Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. **Journal of Dental Sciences**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 144–149, 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1991-7902\(10\)60021-9](https://doi.org/10.1016/S1991-7902(10)60021-9)

DENG, Yalan *et al.* The vicK gene of Streptococcus mutans mediates its cariogenicity via exopolysaccharides metabolism. **International journal of oral science**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 45, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00149-x>

EDEN, Ece *et al.* Effect of Short-term Probiotic Yogurt Consumption on Caries Risk Factors in Infants. **The Journal of Pediatric Research**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 12–17,

2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/jpr.galenos.2018.62681>

FEJERSKOV, O. Changing paradigms in concepts on dental caries: Consequences for oral health care. **Caries Research**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 182–191, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000077753>

FERRAZZANO, G. F. *et al.* The effects of short-term consumption of commercial yogurt on salivary mutans streptococci and lactobacilli counts: An in vivo investigation. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 65, n. 10, p. 1170–1172, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.54>

GIORDANI, Barbara; PAROLIN, Carola; VITALI, Beatrice. Lactobacilli as Antibiofilm Strategy in Oral Infectious Diseases: A Mini-Review. **Frontiers in Medical Technology**, [s. l.], v. 3, n. October, p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.769172>

GRUNER, Deborah; PARIS, Sebastian; SCHWENDICKE, Falk. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 48, p. 16–25, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.002>

HIGGINS JPT, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. *In*: COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS VERSION 6.2 (UPDATED FEBRUARY 2021). [S. l.: s. n.], 2021.

HILTON, Jeff. **Growth patterns and emerging opportunities in nutraceutical and functional food categories: Market overview**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802780-6.00001-8>

HOARE, Anilei *et al.* Ecological therapeutic opportunities for oral diseases. [s. l.], v. 5, n. 4, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0006-2016.Ecological>

JANIANI, Palak; RAVINDRAN, Vignesh. Comparative evaluation of the antimicrobial effects of probiotic milk and probiotic powder on the salivary *Streptococcus mutans* counts and the plaque scores in children aged 3–6 years: A randomized controlled trial. **Dental and Medical Problems**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 99–

104, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17219/dmp/139731>

JINDAL, G. *et al.* A comparative evaluation of probiotics on salivary mutans streptococci counts in Indian children. **European Archives of Paediatric Dentistry**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 211–215, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF03262809>

JUNEJA, A.; KAKADE, A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 9–14, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.17796/jcpd.37.1.tq91178m7w876644>

KELLER, Mette K.; TWETMAN, Svante. Acid production in dental plaque after exposure to probiotic bacteria. **BMC Oral Health**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 2–7, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-44>

KRIEGER, Madeline C; MERRITT, Justin; RAGHAVAN, Rahul. Genome-Wide Identification of Novel sRNAs in *Streptococcus mutans*. **Journal of bacteriology**, United States, p. e0057721, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jb.00577-21>

LALEMAN, Isabelle *et al.* Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1539–1552, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1228-z>

LEXNER, Michala Oron *et al.* Microbiological profiles in plaque from caries-active after a short-term daily intake of milk supplemented with probiotic bacteria - A pilot study. **Oral Health & Preventive Dentistry**, [s. l.], v. 8, p. 383–388, 2010.

LONGBOTTOM, C. *et al.* Novel Preventive Treatment Options. *In*: DETECTION, ASSESSMENT, DIAGNOSIS AND MONITORING OF CARIES. Basel: KARGER, 2009. v. 32, p. 156–163. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000224220>

MANMONTRI, Chanika *et al.* Reduction of *Streptococcus mutans* by probiotic milk: a multicenter randomized controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. 2363–2374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03095-5>

MANZOOR, Sabeena *et al.* Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. **Nutrition**, [s. l.], v. 96, p. 111602, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111602>

MARSH, P D. In *Sickness and in Health — What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective*. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034517735295>

MOHER, David *et al.* Academia and Clinic Annals of Internal Medicine Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009.

MONTALTO, M. *et al.* Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: A double-blind, randomized, controlled study. **Digestion**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 53–56, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000076559>

NADELMAN, Patricia *et al.* Are dairy products containing probiotics beneficial for oral health? A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2763–2785, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2682-9>

NASE, Leemi *et al.* Effect of Long-Term Consumption of a Probiotic Bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children. **Caries Research**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 412–420, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000047484>

NESKOVIC, Isidora *et al.* The role of yogurt enriched with LGG culture (*Lactobacillus rhamnosus* GG) in dental caries prevention. **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**, [s. l.], v. 150, n. 1–2, p. 10–16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2298/sarh201129001n>

NET, M E S Mes@isapp *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol**, [s. l.], v. 11, p. 506–514, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>. Acesso em: 8 fev. 2022.

NIKAWA, H. *et al.* *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral

carriage of mutans streptococci. **International Journal of Food Microbiology**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 219–223, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.006>

NOZARI, Ali *et al.* The Effect of Iranian Customary Used Probiotic Yogurt on the Children's Salivary Cariogenic Microflora. **Journal of dentistry (Shiraz, Iran)**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 81–86, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046102> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4445856>

OKADA, Ayako *et al.* Evaluation of the cariogenic potential of a probiotic candidate strain *Lactobacillus gasseri* YIT 12321. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 136, n. August 2021, p. 105364, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105364>

PAHUMUNTO, Nuntiya *et al.* Fermented milk containing a potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* SD11 with maltitol reduces *Streptococcus mutans*: A double-blind, randomized, controlled study. **Journal of Dental Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 403–410, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.03.003>

PAHUMUNTO, Nuntiya *et al.* Increasing salivary IgA and reducing *Streptococcus mutans* by probiotic *Lactobacillus paracasei* SD1: A double-blind, randomized, controlled study. **Journal of Dental Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 178–184, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2019.01.008>

PAHUMUNTO, Nuntiya *et al.* Reducing mutans streptococci and caries development by *Lactobacillus paracasei* SD1 in preschool children: a randomized placebo-controlled trial. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s. l.], v. 76, n. 5, p. 331–337, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1453083>

PETERSSON, Lars G. *et al.* Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 321–327, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00016357.2011.568962>

PINTO, G. S. *et al.* Effect of yogurt containing *bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* DN-173010 probiotic on dental plaque and saliva in orthodontic patients. **Caries**

Research, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 63–68, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000353467>

PIWAT, Supatcharin *et al.* Effect of probiotic delivery vehicles for probiotic Lactobacillus rhamnosus SD11 in caries prevention: A clinical study. **Journal of Food Processing and Preservation**, [s. l.], v. 43, n. 10, p. 1–6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfpp.14147>

PIWAT, Supatcharin *et al.* Efficacy of Probiotic Milk for Caries Regression in Preschool Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **Caries Research**, [s. l.], v. 54, n. 5–6, p. 491–501, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000509926>

PODOLSKY, Scott H. The art of medicine Metchnikoff and the microbiome. **The Lancet**, [s. l.], v. 380, n. 9856, p. 1810–1811, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62018-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62018-2)

POHJAVUORI, S. *et al.* Effect of consumption of Lactobacillus rhamnosus GG and calcium, in carrot-pineapple juice on dental caries risk in children. **International Journal of Probiotics and Prebiotics**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 221–228, 2010.

PUNTILLO, Melisa *et al.* Functional Microbes and Their Incorporation into Foods and Food Supplements: Probiotics and Postbiotics. **Annual Review of Food Science and Technology**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 385–407, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-052720-011545>

PYATI, Sudharani A. *et al.* Salivary flow rate, pH, buffering capacity, total protein, oxidative stress and antioxidant capacity in children with and without dental caries. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 445–449, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.17796/1053-4625-42.6.7>

RITTHAGOL, Wipapun; SAETANG, Chontira; TEANPAISAN, Rawee. Effect of probiotics containing Lactobacillus paracasei SD1 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in orthodontic cleft patients: A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 257–263, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1597/12-243>

RODRÍGUEZ, G. *et al.* Probiotic compared with standard milk for high-caries

children. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 95, n. 4, p. 402–407, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034515623935>

ROSIER, B.T.; MARSH, P.D.; MIRA, A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 97, n. 4, p. 371–380, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>

RUNGSRI, P. *et al.* Effect of fermented milk containing *Lactobacillus rhamnosus* SD11 on oral microbiota of healthy volunteers: A randomized clinical trial. **Journal of Dairy Science**, [s. l.], v. 100, n. 10, p. 7780–7787, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12961>

SAKHARE, Sneha *et al.* A comparative evaluation of probiotic formulations in prevention of dental caries: A clinical study. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, India, v. 39, n. 4, p. 416–422, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jisppd.jisppd_236_21

SELVARAJAN, Nandhini B.; VASAVIAH, Suresh Kumar; KRISHNAN, Ramesh. A comparative study to evaluate the effects of probiotic curd on *Streptococcus mutans*, *Bifidobacterium dentium*, and pH of saliva in caries-free children: An in vivo study. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. S129–S133, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_42_20

SIDHU, Gagandeep Kaur *et al.* Evaluation of *Lactobacillus* and *Streptococcus mutans* by Addition of Probiotics in the form of Curd in the Diet. **Journal of international oral health : JIOH**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 85–89, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229377> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4513783>

SRIVASTAVA, Shivangi *et al.* Effect of probiotic curd on salivary pH and *Streptococcus mutans*: A double blind parallel randomized controlled trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. ZC13–ZC16, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15530.7178>

STOOKEY, George K. The effect of saliva on dental caries. **Journal of the American Dental Association**, [s. l.], v. 139, n. 5 SUPPL., p. 11S-17S, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0347>

SUDHIR, R *et al.* Assessment of the effect of probiotic curd consumption on salivary pH and streptococcus mutans counts. **Nigerian Medical Journal**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 135, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0300-1652.104382>

SWAPNA, S.; ARAVIND KUMAR, S.; SMILINE GIRIJA, A. S. The evaluation of cariogenic bacteria levels in subjects undergoing orthodontic treatment by assessing the efficacy of yogurt containing probiotic bacteria. **Drug Invention Today**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 228–231, 2020.

TANZER, Jason M.; LIVINGSTON, Jill; THOMPSON, Angela M. The Microbiology of Primary Dental Caries in Humans. **Journal of Dental Education**, [s. l.], v. 65, n. 10, p. 1028–1037, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.10.tb03446.x>

TEANPAISAN, Rawee *et al.* Effect of long-term consumption of lactobacillus Paracasei SD1 on reducing Mutans streptococci and caries risk: A randomized placebo-controlled trial. **Dentistry Journal**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 43–54, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/dj3020043>

TEANPAISAN, Rawee; PIWAT, Supatcharin. Lactobacillus paracasei SD1, a novel probiotic, reduces mutans streptococci in human volunteers: A randomized placebo-controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 857–862, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1057-5>

TEUGHEL, Wim *et al.* Probiotics and oral healthcare. **Periodontology 2000**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 111–147, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00254.x>

TWETMAN, S; JØRGENSEN, M R. Can probiotic supplements prevent early childhood caries? A systematic review and meta-analysis. **Beneficial microbes**, Netherlands, v. 12, n. 3, p. 231–238, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3920/BM2021.0008>

VILLAVICENCIO, Judy *et al.* Effects of a food enriched with probiotics on Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. salivary counts in preschool children: A cluster randomized trial. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 26, p. 1–9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0318>

WATTANARAT, Onnida *et al.* Significant elevation of salivary human neutrophil peptides 1-3 levels by probiotic milk in preschool children with severe early childhood caries: a randomized controlled trial. **Clinical oral investigations**, Germany, v. 25, n. 5, p. 2891–2903, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03606-9>

ZARE JAVID, Ahmad *et al.* Effects of the Consumption of Probiotic Yogurt Containing Bifidobacterium lactis Bb12 on the Levels of Streptococcus mutans and Lactobacilli in Saliva of Students with Initial Stages of Dental Caries: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. **Caries Research**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 68–74, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000504164>

ZHANG, Hongyu; XIA, Mengying; ZHANG, Bin. Sucrose selectively regulates Streptococcus mutans polysaccharide by GcrR. [s. l.], v. 24, p. 1395–1410, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15887>

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela S1. Estudos excluídos e motivo da exclusão

Primeiro autor e ano	Motivo para a exclusão
Byju, 2019	Grupo controle inadequado
Ghasemi, 2017	Grupo controle inadequado
Ghasempour, 2014	Grupo controle inadequado
Glavina, 2012	Grupo controle inadequado
Hu, 2019	Grupo controle inadequado
Lin, 2017	Grupo controle inadequado
Mahantesha, 2015	Grupo controle inadequado
Patil, 2019	Grupo controle inadequado
Petti, 2001	Grupo controle inadequado
Ravishankar, 2012	Grupo controle inadequado
Sandoval, 2021	Dados não originais
Sónmez, 2007	Grupo controle inadequado
Stecksen-Blicks, 2009	Grupo controle inadequado
Xu, 2021	Grupo controle inadequado
Zareen, 2019	Grupo controle inadequado