

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
INSTITUTO DA SAÚDE
Curso de Odontologia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

**CARACTERÍSTICAS DAS MICROBIOTAS DE
BIOFILMES DENTAIS FORMADOS EM
CONDIÇÕES DE SAÚDE E DE DOENÇA CÁRIE -
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Relatório Final

Apresentado ao curso de Odontologia do Instituto da Saúde da Universidade de Passo Fundo, como requisito da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e para graduação no curso de Odontologia da Universidade de Passo Fundo.

Aluna: Brenda Klein Dias

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Jorge Corralo

Passo Fundo, Abril de 2023

Sumário

1. TÍTULO.....	3
2. EQUIPE EXECUTORA.....	3
2.1. Aluno.....	3
2.2. Orientador	3
3. RESUMO	3
4. PROBLEMA DE PESQUISA.....	4
5. JUSTIFICATIVA.....	4
6. OBJETIVOS	5
6.1. Objetivos gerais	5
6.2. Objetivos específicos	5
7.MÉTODOS.....	6
8. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
9. DISCUSSÃO.....	14
10. CONCLUSÃO.....	17
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO	Erro! Indicador não definido.22

RELATÓRIO FINAL

1. TÍTULO

Características das microbiotas de biofilmes dentais formados em condições de saúde e de doença cárie - uma revisão de literatura.

2. EQUIPE EXECUTORA

2.1. Aluno

Nome: Brenda Klein Dias

Matrícula: 174867

2.2. Orientadora

Nome: Profa. Dra. Daniela Jorge Corralo

Matrícula: 5263

3. RESUMO

A cárie dental é uma doença encontrada em inúmeros indivíduos e é dependente, principalmente, de biofilme e de sacarose. Todavia, para que ocorra a lesão cariiosa, é necessário que ocorra um desequilíbrio na microbiota oral, isto é, uma disbiose, e assim existe uma maior prevalência de micro-organismos patogênicos em comparação a quantidade de micro-organismos comensais. O objetivo desta revisão de literatura foi descrever e comparar a microbiota existente em biofilmes sadios e biofilmes doentes, a fim de contribuir para a compreensão das mudanças ocorridas em condições de saúde e de doença cárie. O período de seleção dos artigos foi entre março de 2022 a março de 2023. Foram incluídos artigos relevantes ao tema, através das bases de dados Pubmed e Scielo, no idioma inglês. A presente revisão encontrou que os micro-organismos relacionados a condições de saúde ou de doença cárie são constituintes endógenos da microbiota bucal. Fatores externos, como a ingestão frequente de sacarose, tende a modificar o habitat, levando ao predomínio de micro-organismos com maior potencial cariogênico, com produção de ácidos, propício a agregação de mais bactérias patogênicas e à desmineralização do esmalte dental. Outras bactérias comensais, no entanto, são capazes de liberar substâncias como o peróxido de hidrogênio e contribuir na involução de micro-organismos cariogênicos, e assim ocorre uma homeostase da

microbiota bucal. A presente revisão reafirmou a etiologia multifatorial biofilme-sacarose dependente da doença cárie e que a microbiota do biofilme dental é dependente das inter-relações entre estes fatores, sendo a disbiose a causa da ocorrência da doença cárie.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

A cárie é uma doença biofilme-sacarose dependente. Todavia, é um desequilíbrio da microbiota bucal que induz a formação da lesão cariiosa. (KIDD; FEJERSKOV, 2004; MOSADADD *et al.*, 2019). Portanto, compreender as diferentes comunidades microbianas presentes em condições de saúde e de doença relacionados à cárie, pode auxiliar no diagnóstico, no tratamento e na prevenção desta patologia. Desta forma, questiona-se se há diferenças entre as microbiotas bucais em condições de saúde e doença.

5. JUSTIFICATIVA

A cárie é uma doença multifatorial que afeta indivíduos de qualquer idade, gênero e raça. Ela ocorre na presença de biofilme dental e uma dieta cariogênica, isto é, com consumo de alimentos ricos em sacarose, além de também estar associada a um menor acesso ao flúor, diminuição do fluxo salivar, qualidade da saliva e sua capacidade tampão. Porém, uma vez formado o biofilme sobre a superfície dentária, não necessariamente irá repercutir na doença, pois ele sozinho não é capaz de causar a cárie (KIDD; FEJERSKOV, 2004; MOSADADD *et al.*, 2019).

O biofilme formado sobre a superfície dental não necessariamente é um fator local para a formação de uma lesão cariiosa, isto é, esses micro-organismos presentes em biofilme sadio comportam-se de maneira diferente dos micro-organismos que se formam em um biofilme doente. Sendo assim, a importância desse estudo foi esclarecer, através da revisão da literatura científica da área odontológica, qual a microbiota formada em biofilmes capazes de causar a doença cárie ou em biofilmes sadios, de forma a contribuir para o melhor entendimento das características da microbiota do biofilme dental na formação da lesão de cárie ou em condições de saúde bucal.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivos gerais

Este estudo objetivou investigar e comparar a microbiota existente em biofilmes dentais de pacientes saudáveis e doentes através da revisão da literatura científica da área, a fim de contribuir para a compreensão das mudanças ocorridas em condições de saúde e de doença cárie nos indivíduos.

6.2. Objetivos específicos

Foram objetivos específicos do estudo:

1. descrever a etiologia da doença cárie;
2. descrever a microbiota de biofilmes dentais coletados de pacientes cárie ativos;
3. descrever a microbiota de biofilmes dentais coletados de pacientes livre de doença cárie;
4. comparar a microbiota de biofilmes dentais de pacientes cárie ativos com o biofilme dental de pacientes livre de doença cárie.

7. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura, através da busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scielo utilizando as palavras-chave: microorganismos, biofilme dental, microbiota, doença cárie e fatores etiológicos, em inglês e em português.

A pesquisa dos artigos científicos, nas bases de dados, foi realizada no período compreendido entre março de 2022 a março de 2023.

Como critérios de inclusão, utilizou-se os artigos científicos on-line e gratuitos, publicados a partir do ano de 1994. Os artigos foram selecionados na seguinte sequência: 1 - pela leitura dos títulos; 2 – pela leitura dos resumos; e, 3 – pela leitura do artigo completo.

Foram excluídos os artigos cujo tema não correspondiam com os objetivos do estudo.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

8. REVISÃO DE LITERATURA

8.1 Conceito e etiologia da doença cárie

A cárie dentária é considerada uma doença crônica não transmissível (DCNT), isto é, se desenvolve de forma lenta e silenciosa em decorrência de uma disbiose do biofilme dental. Todavia, há anos atrás acreditava-se que a cárie era uma doença infecto-contagiosa, e seu aparecimento era associado à presença de micro-organismos específicos encontrados no biofilme dental, tais como *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. Porém, esses patógenos são endógenos à cavidade bucal e não são específicos de induzir a lesão cariosa, já que ela é uma doença multifatorial (GIACAMAN *et al.*, 2022). Ou seja, a existência somente do biofilme formado sobre a superfície dentária não é capaz de desmineralizar o esmalte e iniciar uma lesão cariosa. O biofilme dental formado pela agregação de bactérias presentes na saliva e que se aderem ao dente, quando ainda está sadio, apresenta micro-organismos diversos que vivem em homeostase (MARSH; ZAURA, 2017).

De acordo com Marsh e Zaura (2017) a determinação de um biofilme ser ou não sadio não está necessariamente relacionado ao tempo de aderência dessa película microbiana sobre o dente, mas sim na perda da homeostase da microbiota bucal, ocorrendo uma disbiose. Sendo assim, essa proliferação de diferentes tipos de bactérias, como *S. mutans*, é causada por uma diminuição do pH no meio bucal, que faz com que ocorra a prevalência de bactérias acidúricas e acidogênicas, as quais são capazes de viver em meio ácido e ainda contribuírem na produção de mais ácido, mantendo esse meio propício para agregações de mais bactérias capazes de sobreviver neste habitat. Na boca e no biofilme dental não são encontradas somente bactérias, mas também fungos, arqueias e vírus. Esses micro-organismos formam a microbiota bucal (HE *et al.*, 2014; CORRALO *et al.*, 2021).

Há muitas bactérias presentes no biofilme dental convivendo em equilíbrio. Uma relação simbiótica é interrompida quando se ingere frequentemente o açúcar ou ocorre uma diminuição na quantidade de saliva, e assim o pH se altera e consegue se manter baixo (ácido) por um maior período de tempo, fazendo com que ocorra uma diminuição

de bactérias benéficas, já que inibe o crescimento delas, e esse meio acidificado é propício para a proliferação de micro-organismos patogênicos. Ao ocorrer uma disbiose, o meio se torna suscetível para o desenvolvimento da doença cárie, já que é nesse desequilíbrio entre a microbiota bucal e o biofilme formado que as bactérias acidúricas e acidogênicas conseguem se manter e formar lesões cariosas (MARSH, 2018).

8.1.1 Fatores etiológicos

8.1.1.1 Dieta

Os tipos de alimentos consumidos são importantes em relação à doença cárie, mas, a frequência alimentar e a consistência destes alimentos devem ser consideradas. O consumo de alimentos pegajosos ricos em carboidratos fermentáveis, como doces mais duros – balas e pirulitos, por exemplo – favorecem uma maior aderência das partículas destes alimentos nas superfícies dentárias, e assim, o açúcar vai sendo liberado lentamente e a desmineralização se mantém por mais tempo, já que fica, muitas vezes, aderida ao dente. Ao contrário, quando o açúcar é consumido de forma líquida, ao ingerir um refrigerante, por exemplo, ocorre uma diminuição do pH em um menor período, e assim por meio dos constituintes presentes na saliva, uma maior chance de uma remineralização acontecer. Contudo, independente do alimento açucarado ser pegajoso ou for consumido de forma líquida, com a ingestão frequente acontece um desequilíbrio da microbiota bucal, levando a maiores taxas de desmineralização e conseqüentemente, não ocorrendo um processo de remineralização, devido a queda do pH acontecer a todo momento (KIDD; FEJERSKOV, 2004; MOSADADD *et al.*, 2019). A sacarose é capaz de fornecer energia para produzir polissacarídeo extracelular (PEC), o qual favorece a formação de biofilme cariogênico. Além disso, a cavidade bucal é capaz de favorecer o crescimento de biofilmes dentais de acordo com determinadas condições ambientais, características anatômicas dos dentes, localização, pH e o tipo de substrato (MASKE *et al.*, 2017).

O pH ácido na saliva e, principalmente, no biofilme dental faz com que ocorra um aumento da solubilidade da estrutura molecular de hidroxiapatita e inicie um processo de desmineralização no esmalte dental, com perda dos seus cristais de hidroxiapatita, que podem fazer com que ocorram cavitações no dente, pois a estrutura de esmalte fica

mais fragilizada, já que desorganiza toda forma molecular dessa superfície que exterioriza o dente (MOSADADD *et al.*, 2019).

A presença de enzimas em algumas bactérias, como a frutossiltransferase e a glucossiltransferase, são capazes de interagir com a sacarose, formando exopolímeros e induzindo a formação de um meio suscetível à adesão de células bacterianas, como *S. mutans*. Essa bactéria consegue se ligar a essa película através de dois mecanismos: dependente da sacarose e independente da sacarose. Nesse caso, se houver a presença da frutossiltransferase, *S. mutans* se liga à película de forma independente à presença da sacarose, com ausência de potencial virulento. Já as glucossiltransferases têm potencial de formar glucano a partir da sacarose. Este fornece a possibilidade de agregação bacteriana sobre o esmalte dental e em concomitância maior ligação com outros microorganismos (KRZYSCIAK *et al.*, 2013).

Apesar da ingestão da sacarose ser um fator predisponente para a formação de lesões de cárie, por induzir uma diminuição de pH no biofilme dental formado sobre o dente e, por conseguinte, induzir a um processo de desmineralização, existem combinações alimentares que fazem com que esse processo de perda de minerais de hidroxiapatita do esmalte seja inibido. Isto é, se em uma mesma refeição contendo sacarose forem consumidos determinados alimentos antes, durante ou após, isso pode ter uma influência sobre o pH tornando-o mais alcalino (GEDDES, 1994). Além disso, existem alimentos que liberam cálcio ou flúor ao serem consumidos, e assim o potencial de uma remineralização é aumentado, mesmo ao ser consumido em concomitância à sacarose. Há também determinados alimentos capazes de estimular o fluxo salivar, e assim tem um efeito no aumento do pH, o que é benéfico a fim de inibir um processo de desmineralização, mesmo com o consumo de açúcar. Todavia, a frequência de consumo da sacarose, como relatado acima, mesmo com estas condições benéficas, pode ser um fator predisponente à formação de lesões de cárie (GEDDES, 1994; MOSADADD *et al.*, 2019). Mosadadd *et al.* (2019) citam que existem alguns alimentos que têm ação antimicrobiana por conter vitamina D, especificamente, a qual estimula um gene específico responsável por induzir a produção de peptídeos como a catelicidina, que combate bactérias, vírus e fungos, o que poderia ser positivo no controle do processo cariioso.

Indivíduos que utilizam substitutos da sacarose como o xilitol, sorbitol, sacarina ou aspartame, os quais não possuem potencial cariogênico, terão alterada a sua microbiota bucal. Há também alimentos com potencial ação cariostática, como aqueles ricos em

arginina, que podem resultar em um rápido aumento do pH. Além disso, a presença de gordura nas dietas pode ter um efeito anticariogênico, já que os ácidos graxos são responsáveis por uma maior depuração dos açúcares na boca. Também existem determinados elementos, como a vitamina B6, provenientes da dieta, que possui capacidade de descarboxilação do biofilme dentário (BOWEN, 1994). Todos esses fatores podem estar contribuindo para a manutenção de um biofilme dental em condições de saúde.

8.1.1.2 Saliva

O ambiente bucal é propício para a colonização de uma comunidade bacteriana, além de fungos, protozoários, arqueias e vírus (HE *et al.*, 2014; CORRALO *et al.*, 2021), pois se trata de um ambiente quente, úmido e rico em nutrientes. Nesse ambiente, encontram-se diferentes nichos que variam no conteúdo de nutrientes, pH e força de cisalhamento pelo fluxo salivar e mastigação. O conteúdo salivar da boca é uma coleção de bactérias que se desprende desses diferentes nichos da cavidade bucal, como a bochecha, gengiva, dentes, língua e palato, e assim pode ser usada como uma maneira de avaliar a saúde bucal geral de um indivíduo (ABRANCHES *et al.*, 2018).

A quantidade e a qualidade da saliva, que é única em cada indivíduo, é importante na etiologia da doença cárie. Por isso, a cárie dental pode ser mais prevalente em determinada comunidade, pois alguns indivíduos possuem menos proteínas de defesa – anticorpos – no conteúdo salivar, e esse fator biológico pode ser hereditário. Sendo assim, a autólise da cavidade oral e a capacidade tampão da saliva ficam prejudicadas, e a produção de ácido oriundo de bactérias acidogênicas e por meio da fermentação de alimentos ricos em sacarose, mantém o pH salivar acidificado, podendo contribuir para a manutenção do pH ácido também no biofilme dental, induzindo a um processo de desmineralização do esmalte, o qual acontece com um pH menor que 5,5. A permanência deste processo por períodos longos e mais frequentes que os de remineralização poderão iniciar a formação de uma lesão cariosa (MOSADADD *et al.*, 2019).

8.1.1.3 Micro-organismos / Biofilme

Cada superfície dentária contém um microbioma (conjunto de micro-organismos e seus genes), o qual é constantemente modificado com a idade. Sendo assim, aos primeiros meses de vida do bebê, os únicos locais que contém bactérias são as mucosas, e após, com o irrompimento de dentes decíduos e permanentes, os micro-organismos passam a colonizá-los também, o que torna o ecossistema mais complexo, com maior diversidade na microbiota bucal (STRUZYCHA, 2014).

A formação de um biofilme dental é um processo complexo, que depende da interação entre micro-organismos e as interações que ocorrem entre aglutininas, que estão presentes no conteúdo salivar, e as bactérias, bem como, a maturação desse biofilme, a qual só se dá depois da agregação e consequente crescimento das bactérias (KRZYSCIAK *et al.*, 2013). O biofilme dental é constituído por cepas bacterianas, o qual está embutido em uma matriz de polissacarídeo extracelular (PEC), podendo-se encontrar cerca de 700 espécies bacterianas diferentes. Essa matriz possui uma composição única em cada indivíduo, pois depende exclusivamente das condições existentes na cavidade bucal (KRZYSCIAK *et al.*, 2013).

Em um biofilme supragengival existem diferentes camadas, e cada uma delas consiste na presença de diferentes células e micro-organismos. Na primeira camada, mais próxima à estrutura dental, podem ser encontradas células mortas ou células com pouca fluorescência, em comparação àquelas existentes na camada mais superior (superficial). Na camada intermediária, são encontradas diversas células fusiformes, além de determinadas bactérias Gram-negativas, as quais também são encontradas na terceira camada de biofilme, imediatamente abaixo da camada externa (KRZYSCIAK *et al.*, 2013).

Krzyściak *et al.* (2013) salientam que ocorrem interações entre micro-organismos e o biofilme formado, fazendo com que se tenha uma inibição ou uma evolução no desenvolvimento desse biofilme. Isto é, existem proteínas produzidas por bactérias presentes no conteúdo salivar, como a frutossiltransferase, que consome a sacarose para consequente transformação em frutose, o que é prejudicial ao *S. mutans*, por exemplo, o qual utiliza a sacarose como sua principal fonte de energia e consequente metabolização (fermentação). Dessa maneira, há uma inibição da fermentação da sacarose pelo *S. mutans*, fazendo com que não ocorra a queda do pH e, assim, ocorra uma involução no desenvolvimento desse biofilme, demonstrando a dinamicidade das relações intermicrobianas nestas comunidades (biofilmes dentais).

8.1.1.3.a Biofilme dental em condições de saúde bucal

Estudos têm buscado identificar a microbiota de biofilmes dentais em condição de saúde bucal (WOLFF *et al.*, 2012; ABRANCHES *et al.*, 2018; ZHU *et al.*, 2018; CORRALO *et al.*, 2021). A condição de saúde bucal está relacionada com uma maior proporção de determinadas espécies, como *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus parasanguinis*, os quais são considerados, por isso, estreptococos comensais. Além disso, existem alguns fatores que fazem com que ocorra uma disputa entre os estreptococos comensais e determinados patógenos orais, resultando em disbiose da microbiota bucal ou não, como a produção e neutralização de ácidos, produção de peróxido de hidrogênio, o qual é capaz de inibir a existência de *S. mutans*, e a produção e secreção de compostos antimicrobianos (ABRANCHES *et al.*, 2018).

Os estreptococos comensais são responsáveis por regular a acidificação do biofilme formado sobre o elemento dental, gerando grandes quantidades de álcali provenientes de substratos salivares e também dietéticos, por meio do sistema arginina deiminase (ADS), o qual consiste basicamente de três enzimas: arginina deiminase, uma ornitina catabólica transcarbamilase e um carbamato catabólico quinase. A arginina e elevados níveis de ADS tem relação com saúde bucal, no entanto, a baixa atividade de ADS possui associação com atividade da doença cárie (ABRANCHES *et al.*, 2018). Abranches *et al.* (2018) descrevem que alguns micro-organismos comensais tem potencial peroxigênico, como *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *S. sanguinis*, *S. gordonii* e *Streptococcus oligofermentans*, e assim, por meio da produção de peróxido de hidrogênio, são capazes de inibir o crescimento de *S. mutans* e de outros patógenos bucais, como o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis*.

De acordo com Zhu *et al.* (2018), *S. sanguinis* está relacionado à saúde bucal, competindo com *S. mutans*, o qual é um dos principais micro-organismos capazes de induzir um biofilme doente em lesões de cárie, pois, utiliza fontes de carboidratos provenientes da dieta para a sua sobrevivência, e é capaz de formar biofilme em diferentes regiões dentárias, tanto ao nível supragengival quanto em nível subgengival, incluindo implantes dentários.

Os fatores que induzem a formação de biofilme por *S. sanguinis* são proteínas salivares que estão presentes na superfície dos dentes, as quais têm afinidade com proteínas específicas em *S. sanguinis*, as chamadas proteínas *Pilus*. Existem três delas, PilA, PilB

e PilC, as quais auxiliam esse micro-organismo a se fixar nas superfícies dentárias por meio de receptores específicos. Além disso, existem as glucosiltransferases, que são proteínas responsáveis pela síntese de glucanas a partir da sacarose, as quais permitem aderir *S. sanguinis* à hidroxiapatita do esmalte. Todavia, o genoma do *S. sanguinis* é composto de dois genes *gtf*: *gtfA* e *gtfP*, dentre os quais o único gene capaz de produzir glucana é o *gtfP*. Sendo assim, essa bactéria só consegue se aderir ao esmalte devido ao gene *gtfP*, pois é a partir dele que se obtém glucana (ZHU *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que existem, com maior ou menor predominância, determinados micro-organismos em tecidos dentários hígidos, bem como em dentes com lesões de cárie, em um estágio mais avançado ou inicial. Sendo assim, são encontrados com maior relevância *Streptococcus* não *mutans*, tais como *S. sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Actinomyces* em superfícies dentárias livres de cárie. Todavia, tais bactérias também podem estar presentes em lesões de cárie em seu estágio inicial, em situações em que a lesão cariiosa não consegue ser ainda visualizada clinicamente, nem mesmo em imagens radiográficas (STRUZYCHA, 2014).

A presença de *Actinomyces*, assim como dos gêneros *Corynebacterium* e *Capnocytophaga*, foi observada em biofilmes dentais coletados de condições de saúde bucal e de doença cárie, após análise de sequenciamento de RNA, no estudo de Corralo *et al.* (2021). O único gênero associado exclusivamente à saúde, nesta análise, foi *Prevotella*.

8.1.1.3.b Biofilme dental em condições de doença cárie

Existem alguns micro-organismos específicos com alto potencial patogênico, em especial *S. mutans*, que conseguem se ligar ao biofilme formado sobre a superfície dentária, graças às suas estruturas filamentosas longas, o que confere maior adesividade. Esta bactéria possui uma interação específica com outros micro-organismos, o que faz com que ocorra a adaptação de outras bactérias, formando estruturas complexas e tridimensionais, as quais muitas vezes são capazes de sobreviver a muitos antibióticos (KRZYSCIAK *et al.*, 2013). Krzysciak *et al.* (2013) discutem a deficiência no sistema imunológico do indivíduo como um fator predisponente para a adaptação bactéria-proteína presente no biofilme induzindo ao potencial cariogênico. Além dos *S. mutans*, podem ser encontradas outras espécies dos gêneros *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* e *Scardovia*, as quais também possuem potencial cariogênico. Na

análise de metatranscriptoma, Corralo et al. (2021) encontraram *Veillonella* e *Leptotrichia* associados a condição de doença cárie. Todavia, existem bactérias que ao invés de produzir ácido, fornecem um mecanismo protetor a fim de equilibrar o ácido produzido por determinadas bactérias, a partir da produção de amônia e arginina, e assim consegue-se manter a homeostase do meio oral (MARSH, 2018).

A partir de pesquisas clínicas e análise foi comprovado que a produção de H₂O₂ pela *S. sanguinis* é capaz de reprimir o crescimento da *S. mutans* por meio de genes específicos, como *spxB*, *ACKa*, *spxR*, *TPK* e *spxA1*. Há uma proteína específica em *S. mutans*, a *dpr*, que é hipersensível ao H₂O₂ e, assim, esse micro-organismo é mais facilmente destruído não só pela *S. sanguinis*, mas também pela *S. gordonii*. Todavia, na existência de *S. mutans*, ocorre uma maior produção de ácido a partir de açúcares fermentáveis, e tal condição ambiental é prejudicial a *S. sanguinis*, levando a sua destruição na maior parte das vezes. Isto é, esse micro-organismo é capaz de produzir alcali a partir do metabolismo da arginina por meio do sistema de arginina deiminase (ADS), e isso faz com que se tenha uma manutenção da homeostase do pH e, assim, reduz-se a biomassa de *S. mutans*, o qual não consegue sobreviver em um ambiente que não seja ácido, e em concomitância mantém a existência de *S. sanguinis* (ZHU et al., 2018).

As espécies estreptocócicas são vistas em quase todos locais do corpo humano, porém são encontradas com maior predominância na cavidade bucal, especialmente na saliva e em tecidos moles da boca, e no trato respiratório superior. Os estreptococos do grupo *mitis* são considerados colonizadores primários que permitem a estruturação de uma microbiota complexa, a qual pode gerar uma comunidade bacteriana em condições de saúde, isto é, um biofilme dental sadio, ou então ser alvo de um agregado microbiano associado a um biofilme doente, encontrado em lesões cáries. Isso irá depender exclusivamente da composição e inter-relações da microbiota existente nesses biofilmes (ABRANCHES et al., 2018).

Existem bactérias produtoras de ácido, denominadas acidogênicas, e também espécies tolerantes a ácido, as quais são chamadas acidúricas, incluindo *S. mutans*, *Scardovia wiggsiae*, *Parascardovia denticolens* e *Lactobacillus salivarius*. Ainda, pode-se encontrar determinados micro-organismos em biofilmes dentais saudáveis, como *S. sanguinis*, espécies de *Neisseria* e espécies de *Leptotrichia*. Contudo, ao fazer uma análise da microbiota em biofilmes doentes, é observado uma diminuição na diversidade de espécies e uma abundância de *S. mutans*, a qual pode estar em associação com outras espécies acidogênicas, como *S. wiggsiae* e bifidobactérias, encontrados em

lesões de cárie em fase inicial e grave, na infância. Ainda, são identificados determinados micro-organismos com abundância na cárie dental, com destaque a *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Atopobium* spp., *Olsenella* spp., e *Actinomyces* spp. (ABRANCHES *et al.*, 2018).

A colonização de estreptococos orais é dependente de interações que ocorrem via adesina-receptor e é regulada pela microbiota bucal. A espécie *S. gordonii* possui numerosas estruturas adesivas, dentre as quais se destacam GspB e Hsa, que são glicoproteínas ricas em serina (Srr), as quais são importantes indutoras de biofilme dental, e também foram identificadas em *S. parasanguinis*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. cristatus* e *S. salivarius*. É importante levar em consideração que Srr não foram encontrada em *S. mutans* (ABRANCHES *et al.*, 2018).

O biofilme de *S. mutans* consiste em DNA extracelular (eDNA), polissacarídeos de glucano e proteínas, sendo que cada um desses componentes oferece determinada função à adesão dessa espécie bacteriana. Assim, a matriz de glucana é um meio propício para que *S. mutans* seja capaz de se aderir à superfície dental, além de fazer com que se adquira estabilidade mecânica e forneça um microambiente ácido, que contribui na manutenção dessa espécie cariogênica. Essa matriz é organizada por glucosiltransferases extracelulares (GtfB, C e D), sendo que a exclusão de uma ou mais dessas enzimas é prejudicial a indução de biofilme pela *S. mutans*, e em concomitância, isso interfere na cariogenicidade bacteriana (RAINEY *et al.*, 2018).

A existência do DNA extracelular também é importante na estabilidade desse biofilme cariogênico, bem como é capaz de induzir a adesão e acúmulo bacteriano de *S. mutans*. Ainda, a adesão de *S. mutans* pode ser aumentada na presença de glucanos, todavia, pouco se conhece como os diferentes componentes da matriz interagem e contribuem na formação de um biofilme doente (RAINEY *et al.* 2018).

Conforme as lesões cariosas progridem, há um maior predomínio de micro-organismos acidúricos e acidogênicos, com presença predominante de *S. mutans* em lesões de mancha branca no esmalte, porém ainda contendo *Streptococcus* não *mutans* e *Actinomyces* em sua composição, em uma menor porcentagem. Ainda, vale ressaltar que em um biofilme maduro, pode ocorrer a liberação de algumas células na cavidade oral, e assim vir a formar biofilme em outras películas adquiridas no esmalte. Dessa forma, deduz-se que a microbiota do biofilme está em constante reorganização, pois determinadas bactérias podem se unir a outras espécies bacterianas, formando uma

colônia. Tal ligação de micro-organismos ocorre, principalmente, a partir da liberação de polissacarídeos extracelulares no biofilme dental (STRUZYCHA, 2014).

De acordo com um estudo de análise do metatranscriptoma de biofilme dental, foi descoberto uma maior quantidade de determinadas espécies ativas, como de *Streptococcus* e *Veillonella* em lesões de cárie ativas sem cavitações, isto é, com manchas brancas em esmalte, assim como em cáries ocultas, ou seja, encontradas em esmalte e dentina e não cavitadas e, em lesões cavitadas e ativas em dentina. Ainda, apenas em cáries ocultas foi encontrado *Lactobacillus* spp. *S. sanguinis* foi a espécie ativa mais encontrada nos três tipos de lesões, em comparação a presença de atividade bacteriana de *S. mutans* (SOLBIATI; FRIAS-LOPES, 2018).

Em um estudo piloto, realizado por Henne et al. (2016), foi observado a presença de *Lactobacillus*, *Bifidobactérias*, *Bifidobacterium dentium* e *S. mutans* em lesões de cárie. *B. dentium* é capaz de sobreviver em ambientes acidificados do biofilme e induzir a progressão da lesão cariosa e fazer com que permaneça ativa por mais tempo. No estudo *S. wiggisiae* esteve presente em dentes cariados e também em estruturas dentais hígidas. Espécies de *Veillonella* e *Prevotella* foram encontradas em dentes com lesões cariosas (HENNE et al., 2016).

De acordo com um estudo realizado com metodologia molecular, foi detectado que em lesões cariosas contendo *S. mutans*, havia também espécies dos gêneros *Atopobium*, *Propionibacterium* e *Lactobacillus*, as quais estavam presentes em uma maior quantidade. Já em indivíduos cárie ativos sem a presença de *S. mutans*, foram encontrados espécies de *Lactobacillus*, *B. dentium* e *Streptococcus* não *mutans*. Ainda, determinados micro-organismos são capazes de induzir a progressão da lesão de cárie, como espécies de *Veillonella*, *Scardovia*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* e *Atopobium* (KRISHNAN et al., 2016).

A microbiota encontrada na superfície radicular é diferente da que existe no biofilme dental, devido a ausência de esmalte na raiz do dente. Sendo assim, espécies de *Enterococcus faecalis* e *Pseudoramibacter alactolyticus* não são frequentemente encontradas no biofilme do esmalte dental, tanto em dentes decíduos como na dentição permanente, pois são micro-organismos mais relacionados à lesões endodônticas. Todavia, são encontradas espécies de *S. mutans* em lesões de cárie na superfície radicular, mas em uma menor quantidade, com maior predomínio de *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *E. faecalis* HOT131, *Atopobium*, *Olsenella*, *Prevotella*

multisaccharivorax, *P. alactolyticus* e *Propionibacterium acidifaciens* (KRISHNAN *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado com análise em RQ-PCR de cepas bacterianas foi observado, em indivíduos cárie ativos, predominância de *Propionibacterium acidifaciens*. Tal espécie também se encontra em dentes hígidos, porém em uma quantidade muito menor. Em condições de saúde, há um maior predomínio de *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mitis*, *S.oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus parasanguinis* e *Streptococcus australis* (WOLFF *et al.*, 2012).

O gênero *Propionibacterium* está muito presente em cáries profundas na dentina, além de também serem encontradas poucas espécies de *S. mutans*. Todavia, estas existem tanto em lesões cariosas como em condições de saúde dental, porém, em dentes hígidos, espécies como *S. sanguinis* competem com *S. mutans*, o que acarreta em sua destruição e consequente manutenção de uma microflora saudável no elemento dental (WOLFF *et al.*, 2012).

Na tabela 1 estão apresentados os micro-organismos encontrados no biofilme dental de indivíduos em condição de saúde ou doença cárie, pesquisados na presente revisão de literatura, no período de março de 2022 a março de 2023.

Tabela 1. Micro-organismos presentes em biofilme dental de indivíduos em condições de saúde e doença cárie.

Autores	Pacientes/biofilme dental		Micro-organismos presentes somente em doença	Micro-organismos presentes somente em saúde
	Saude	Doença		

Wolff <i>et al.</i> , 2012	<i>P. acidifaciens</i> <i>S. mutans</i>	<i>P. acidifaciens</i> <i>S. mutans</i>		<i>S. sanguinis</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. mitis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. parasanguinis</i> <i>S. australis</i>
Krzysciak <i>et al.</i> , 2013			<i>S. mutans</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Scardovia</i>	
Struzhyca <i>et al.</i> , 2014	<i>S. sanguinis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. mitis</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. não mutans</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. não mutans</i>	<i>S. sanguinis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. mitis</i>
Henne <i>et al.</i> , 2016	<i>S. wiggisiae</i>	<i>S. wiggisiae</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobactérias</i> <i>S. mutans</i> <i>B. dentium</i>	<i>Veillonella</i> <i>Prevotella</i>	
Krishnan <i>et al.</i> , 2016	<i>P. acidifaciens</i>	<i>S. mutans</i> <i>Atopobium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>acidifaciens</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Veillonella</i> <i>Scardovia</i> <i>Atopobium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Lactobacillus</i> <i>S. mutans</i> <i>Olsenella</i> <i>Prevotella</i> <i>multisaccharivorax</i> <i>HOT131</i>	
Abranches <i>et al.</i> , 2018	<i>S. sanguinis</i> <i>Neisseria</i> <i>Leptotrichia</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. parasanguinis</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. wiggisiae</i> <i>Bifidobactérias</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella</i> <i>Atopobium</i> <i>Olsenella</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. gordonii</i> <i>S. sanguinis</i> <i>S. parasanguinis</i>
Solbiati; Frias-Lopez, 2018		<i>S. sanguinis</i> <i>S. mutans</i> <i>Veillonella</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>S. sanguinis</i> <i>S. mutans</i>	
Zhu <i>et al.</i> , 2018			<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>
Corralo <i>et al.</i> , 2021	<i>Propionibacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>	<i>Propionibacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>		

9. DISCUSSÃO

Desde que Marsh, em 1994, propôs que a doença cárie é o resultado de um desequilíbrio na ecologia do biofilme dental, o estudo da etiologia da doença tem sido focado no entendimento do papel de diferentes micro-organismos nestas comunidades microbianas mediados por fatores externos como o consumo da sacarose. O presente estudo buscou esclarecer, através da revisão da literatura científica da área da odontologia, a etiologia da doença cárie e quais micro-organismos estão presentes no biofilme dental em condições de saúde ou doença cárie.

A presença dos mesmos micro-organismos, tanto em superfícies dentárias híginas, como em dentes com formação de lesões de cárie, tem sido observada nos diversos estudos da atualidade. Wolff *et al.* (2012), citaram a existência de determinados micro-organismos em ambas condições, com destaque para a bactéria *Streptococcus mutans*, a qual durante muitos anos tinha uma forte conexão com a condição de doença. No entanto, o que acontece nestas comunidades microbianas, é uma modificação na abundância do tipo microbiano, bem como na diversidade de micro-organismos presentes. Conforme observaram Zhu *et al.* (2018), estas bactérias podem estar em uma menor quantidade em superfícies dentárias livres de cárie, pois competem com *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus gordonii*, as quais produzem H₂O₂ (peróxido de hidrogênio). Tal substância é prejudicial a *S. mutans*, já que é uma bactéria constituída de dpr, uma proteína hipersensível ao peróxido de hidrogênio, o que acarreta sua involução no biofilme dental.

A presença de alguns tipos bacterianos pode controlar a condição de saúde ou doença encontrada no biofilme dental. Conforme observaram Abranches *et al.* (2018), alguns micro-organismos normalmente estão relacionados à superfícies dentais híginas, dentre elas se destacam *S. sanguinis*, *S. gordonii* e *Streptococcus parasanguinis*. De acordo com os autores, esse micro-organismo é capaz de induzir uma microflora saudável, mesmo em dentes com lesões, uma vez que são capazes de inibir o crescimento de outras espécies relacionadas à doença. Essa característica foi descrita por Zhu *et al.* (2018), os quais afirmam que a *S. sanguinis* “produz compostos antimicrobianos” capazes de destruir micro-organismos específicos como a *S. mutans*, a qual se mostra bastante prevalente em dentes cariados, e conseqüentemente, ocorre indução e manutenção de um pH alcalino com agregação de outros micro-organismos comensais.

A presente revisão demonstrou que ainda existe muita divergência na literatura sobre quais micro-organismos estão implicados em condições de saúde ou de doença cárie. O estudo de Krzysciak *et al.* (2013), afirmou que determinados micro-organismos, como

S. mutans, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* e *Scardovia* existem somente em condições de doença cárie, e que tais bactérias não são encontradas em tecidos dentários hígidos, com exceção de *S. mutans*, a qual é altamente patogênica, porém pode estar presente em condições de saúde dental, mas em uma menor prevalência, conforme observado por Wolff *et al.* (2012) já que é capaz de sobreviver somente em biofilmes com pH ácido e, ainda, compete com micro-organismos comensais capazes de modificar o pH do biofilme e induzir a manutenção de um ambiente propício para sobrevivência de bactérias comensais. Essa afirmativa não está de acordo com o estudo de Corralo *et al.* (2021), o qual verificou que os gêneros *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Bifidobacterium* estão presentes em biofilmes nas condições de saúde e de doença cárie.

Observou-se, a partir deste estudo, que a composição de determinados micro-organismos em estruturas dentárias hígidas ou com lesões de cárie depende da composição e inter-relações da microbiota desses biofilmes. Isto é, existem alguns receptores específicos no biofilme dental capazes de se conectar a algumas bactérias, o que faz com que elas fiquem aderidas a ele com potencial proliferação, por isso alguns micro-organismos se encontram em ambas condições, como também observado por Henne *et al.* (2016), em relação a bactéria *Streptococcus wiggisiae*.

Struzycha *et al.* (2014) e Corralo *et al.* (2021) observaram a presença de *Actinomyces* em biofilme dental em condições de saúde e doença cárie. Essa afirmação é diferente do que diz Abranches *et al.* (2018), no qual essa bactéria se encontra apenas em condições de lesões de cárie. Ainda, existem micro-organismos somente em condições de saúde dentária, como *S. sanguinis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*. De acordo com Solbiati e Frias-Lopez (2018), no entanto, *S. sanguinis* é uma bactéria que pode ser encontrada em condições de doença cárie. Tais diferenças estão de acordo com as interações que ocorrem entre receptores específicos de bactérias presentes no biofilme com os micro-organismos da cavidade bucal, o que resulta na presença ou involução de agentes patogênicos e comensais.

A presente revisão de literatura demonstra que há dificuldade na definição de gêneros e espécies exclusivos de uma ou outra condição. Isto sugere que as características dos habitats (ambientes), a dieta, a higiene bucal regular, dentre outros fatores, modulam a microbiota a ser comensal ou patogênica, com potencial ou não de produzir doença, conforme observado em diversos estudos (WOLFF *et al.*, 2012; STRUZCHA *et al.*, 2014; SOLBIATI; FRIAS-LOPEZ; 2018; ZHU *et al.*, 2018; CORRALO *et al.*, 2021).

Ou seja, o biofilme dental está inserido em um complexo ecossistema onde a alteração em uma ou outra comunidade, pode afetar todo o equilíbrio do sistema bucal, levando à condição de disbiose.

10. CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura reafirmou a etiologia multifatorial biofilme-sacarose dependente da doença cárie e que a microbiota do biofilme dental é dependente das inter-relações entre estes fatores. Micro-organismos como o *S. mutans* parece estar muito relacionado com condições de doença cárie, assim como *S. sobrinus*, parece estar mais relacionado com condições de saúde. No entanto, a presente revisão revelou que não há especificidade da microbiota bucal na ocorrência ou não da doença cárie, sendo que os micro-organismos estão presentes em ambos os biofilmes, interagindo entre si, e, a condição de doença é o resultado da disbiose nesta relação, induzida, principalmente, pelo elevado consumo de carboidratos fermentáveis, como a sacarose.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANCHES, J.; ZENG, L.; KAJFASZ, J. K.; PALMER, S.; CHAKRABORTY, B.; WEN, Z.; RICHARDS, V. P.; BRADY, L. J.; LEMOS, J. A. Biology of Oral Streptococci. *Microbiology Spectrum*, v. 6, n. 5, p. 327-345, 2018.

BOWEN, W. H. Food Components and Caries. *Advances in Dental Research*, v. 8, n. 2, p. 215-220, 1994.

CORRALO, D. J.; EV, L. D.; DAMÉ-TEIXEIRA, N.; MALTZ, M.; ARTHUR, R. A.; DO, T.; PAROLO, C. C. F. Functionally Active Microbiome in Supragingival Biofilms in Health and Caries. *Caries Research*, v. 55, n. 6, p. 603-616, 2021.

GEDDES, D. A. M. Diet patterns and Caries. *Advanced Dental Research*, v. 8, n. 2, p. 221-224, 1994.

GIACAMAN, R. A.; FERNÁNDEZ, C. E.; SANDOVAL, C. M.; LEÓN, S.; MANRÍQUEZ, N. G.; ECHEVERRÍA, C.; VALDÉS, S.; CASTRO, R. J.; TESSINI, K. G. Understanding dental caries as a non-communicable and behavioral disease: Management implications. *Oral Health*, v. 24, n. 3, p. 764479.

- HE, J.; LI, Y.; CAO, Y.; XUE, J.; ZHOU, X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia microbiológica*, v. 60, n. 1, p. 69-80, 2014.
- HENNE, K.; GUNESCH, A. P.; WALTHER, C.; LUECKEL, H. M.; CONRADS, G.; OLIVEIRA, M. E. Analysis of Bacterial Activity in Sound and Cariogenic Biofilm: A Pilot in vivo Study. *Caries Research*, v. 50, n. 5, p. 480-488, 2016.
- KIDD, E.; FEJERSKOV, O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenics biofilms. *Journal of Dental Research*, v. 83, n. C, p. C35-C38, 2004.
- KRISHNAN, K.; CHEN, T.; PASTER, BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Invited medical review*, v. 23, n. 3, p. 276-286, 2016.
- KRZYSCIĄK, W.; JURCZAK, A.; KOSCIELNIAK, D.; BYSTROWSKA, B.; SKALNIAK, A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 33, n. 4, p. 499-515, 2013.
- MARSH, P. D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in Dental Research*, v. 8, n. 2, p. 26371, 1994.
- MARSH, P. D. In Sickness and in Health – What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Advances in Dental Research*, v. 29, n. 1, p. 60-65, 2018.
- MARSH, P. P.; ZAURA, E. Dental biofilm ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 44, p. S12-S22, 2017.
- MASKE, T. T.; SANDE, F. H.; ARTHUR, R. A.; HUYSMANS, M. C. D. N. J. M.; CENCI, M. S. In vitro biofilm models to study dental caries a systematic review. *Biofouling*, v. 33, n. 8, p. 661-675, 2017.
- MOSADADD, S. A.; TAHMASEBI, E.; YAZDANIAN, A.; REZVANI, M. B.; SEIFALIAN, A.; YAZDANIAN, M.; TEBYANIAN, H. Oral microbial biofilms na update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 38, n. 11, p. 2005-2019, 2019.
- RAINEY, K.; MICHALEK, S. M.; WEN, Z. T. Glycosyltransferase-Mediated Biofilm Matrix Dynamics and Virulence of *Streptococcus mutans*, v. 85, n. 5, p. 327-345, 2019.
- SOLBIATI, J.; FRIAS-LOPEZ, J. Metatranscriptome of the Oral Microbiome in Health and Disease. *Journal of Dental Research*, v. 97, n. 5, p. 492-500, 2018.
- STRUZYCHA, I. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Polish Journal of Microbiology*, v. 63, n. 2, p. 127-135, 2014.
- WADE, W. G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacology Research*, v. 69, n. 1, p. 137-43, 2013.

WOLFF, D.; FRESE, C.; MAIER-KRAUS, T.; KRUEGER, T.; WOLFF, B. Bacterial Biofilm Composition in Caries and Caries-Free Subjects. *Caries Research*, v. 47, n. 1, p. 69-77, 2012.

ZHU, B.; MACLEOD, L. C.; KITTEN, T.; XU, P. *Streptococcus sanguinis* biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiology*, v. 13, n. 8, p. 915-932, 2018.

13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

Ótima aluna! Muito dedicada. Atingiu o objetivo de aprendizagem e desenvolveu uma revisão de literatura com muita competência.

NOTA: 10,0



Profa. Dra Daniela Jorge Corralo

**CARACTERÍSTICAS DAS MICROBIOTAS DE BIOFILMES
DENTAIS FORMADOS EM CONDIÇÕES DE SAÚDE E DE
DOENÇA CÁRIE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**MICROBIOTA CHARACTERISTICS OF DENTAL BIOFILMS
FORMED UNDER CONDITIONS OF HEALTH AND CARIES
DISEASE: A LITERATURE REVIEW**

Brenda Klein Dias¹

Daniela Jorge Corralo¹

¹Departamento de Odontologia, Universidade De Passo Fundo – Passo Fundo – RS –
Brasil.

Autor correspondente:

Brenda Klein Dias

Universidade de Passo Fundo, Faculdade de Odontologia

Bairro: São José, Passo Fundo - RS

CEP: 99042-800 – Passo Fundo – RS – Brasil

E-mail: 182537@upf.br

Resumo:

Introdução: A cárie dental é uma doença encontrada em inúmeros indivíduos e é dependente, principalmente, de biofilme e de sacarose. Todavia, para que ocorra a lesão cariosa, é necessário que ocorra um desequilíbrio na microbiota oral, isto é, uma disbiose, e assim existe uma maior prevalência de micro-organismos patogênicos em comparação a quantidade de micro-organismos comensais. **Objetivo:** Descrever e comparar a microbiota existente em biofilmes sadios e biofilmes doentes, a fim de contribuir para a compreensão das mudanças ocorridas em condições de saúde e de doença cárie. **Material e Métodos:** O período de seleção dos artigos foi entre março de 2022 a março de 2023. Foram incluídos artigos relevantes ao tema, através das bases de dados Pubmed e Scielo, no idioma inglês. **Resultados:** A presente revisão encontrou que os micro-organismos relacionados a condições de saúde ou de doença cárie são constituintes endógenos da microbiota bucal. Fatores externos, como a ingestão frequente de sacarose, tende a modificar o habitat, levando ao predomínio de micro-organismos com maior potencial cariogênico, com produção de ácidos, propício a agregação de mais bactérias patogênicas e à desmineralização do esmalte dental. Outras bactérias comensais, no entanto, são capazes de liberar substâncias como o peróxido de hidrogênio e contribuir na involução de micro-organismos cariogênicos, e assim ocorre uma homeostase da microbiota bucal. **Conclusão:** A presente revisão reafirmou a etiologia multifatorial biofilme-sacarose dependente da doença cárie e que a microbiota do biofilme dental é dependente das inter-relações entre estes fatores, sendo a disbiose a causa da ocorrência da doença cárie.

Palavras-chaves: Cárie Dentária; Microbiota; Biofilmes.

Abstracts:

Introduction: Dental caries is a disease found in numerous individuals and is mainly dependent on biofilm and sucrose. However, for carious lesions to occur, it is necessary

that there is an imbalance in the oral microbiota, that is, a dysbiosis, and thus there is a higher prevalence of pathogenic microorganisms compared to the amount of commensal microorganisms. **Objective:** To describe and compare the microbiota existing in healthy biofilms and diseased biofilms, in order to contribute to the understanding of the changes that occur under conditions of caries health and disease. **Material and Methods:** The article selection period was from March 2022 to March 2023. Articles relevant to the topic were included, through Pubmed and Scielo databases, in the English language. **Results:** The present review found that microorganisms related to caries health or caries disease conditions are endogenous constituents of the oral microbiota. External factors, such as frequent intake of sucrose, tend to modify the habitat, leading to the predominance of microorganisms with greater cariogenic potential, with acid production, conducive to aggregation of more pathogenic bacteria and demineralization of tooth enamel. Other commensal bacteria, however, are able to release substances such as hydrogen peroxide and contribute to the involution of cariogenic microorganisms, and thus a homeostasis of the oral microbiota occurs. **Conclusion:** This review reaffirmed the multifactorial biofilm-saccharosis dependent etiology of caries disease and that the microbiota of the dental biofilm is dependent on the interrelationships between these factors, with dysbiosis being the cause of the occurrence of caries disease.

Keywords: Dental caries; Microbiota; Biofilms.

Introdução:

A cárie dentária é considerada uma doença crônica não transmissível (DCNT), isto é, se desenvolve de forma lenta e silenciosa em decorrência de uma disbiose do biofilme dental. Todavia, há anos acreditava-se que a cárie era uma doença infecto-contagiosa, e

seu aparecimento era associado à presença de micro-organismos específicos encontrados no biofilme dental, tais como *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. Porém, esses patógenos são endógenos à cavidade bucal e não são específicos de induzir a lesão cariosa, já que ela é uma doença multifatorial [5]. Ou seja, a existência somente do biofilme formado sobre a superfície dentária não é capaz de desmineralizar o esmalte e iniciar uma lesão cariosa. O biofilme dental formado pela agregação de bactérias presentes na saliva e que se aderem ao dente, quando ainda está sadio, apresenta micro-organismos diversos que vivem em homeostase [13].

De acordo com Marsh e Zaura (2017) a determinação de um biofilme ser ou não sadio não está necessariamente relacionado ao tempo de aderência dessa película microbiana sobre o dente, mas sim na perda da homeostase da microbiota bucal, ocorrendo uma disbiose [13]. Sendo assim, essa proliferação de diferentes tipos de bactérias, como *S. mutans*, é causada por uma diminuição do pH no meio bucal, que faz com que ocorra a prevalência de bactérias acidúricas e acidogênicas, as quais são capazes de viver em meio ácido e ainda contribuírem na produção de mais ácido, mantendo esse meio propício para agregações de mais bactérias capazes de sobreviver neste habitat. Na boca e no biofilme dental não são encontradas somente bactérias, mas também fungos, arqueias e vírus. Esses micro-organismos formam a microbiota bucal [3, 6]

Há muitas bactérias presentes no biofilme dental convivendo em equilíbrio. Uma relação simbiótica é interrompida quando se ingere frequentemente o açúcar ou ocorre uma diminuição na quantidade de saliva, e assim o pH se altera e consegue se manter baixo (ácido) por um maior período, fazendo com que ocorra uma diminuição de bactérias benéficas, já que inibe o crescimento delas, e esse meio acidificado é propício para a proliferação de micro-organismos patogênicos. Ao ocorrer uma disbiose, o meio se torna suscetível para o desenvolvimento da doença cárie, já que é nesse desequilíbrio

entre a microbiota bucal e o biofilme formado que as bactérias acidúricas e acidogênicas conseguem se manter e formar lesões cárias [12].

Este estudo objetivou investigar e comparar a microbiota existente em biofilmes dentais de pacientes saudáveis e doentes através da revisão da literatura científica da área, a fim de contribuir para a compreensão das mudanças ocorridas em condições de saúde e de doença cárie nos indivíduos.

Materiais e Métodos:

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura, através da busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scielo utilizando as palavras-chave: microorganismos, biofilme dental, microbiota, doença cárie e fatores etiológicos, em inglês e em português.

A pesquisa dos artigos científicos, nas bases de dados, foi realizada no período compreendido entre março de 2022 a março de 2023. Como critérios de inclusão, utilizou-se os artigos científicos on-line e gratuitos, publicados a partir do ano de 1994. Os artigos foram selecionados na seguinte sequência: 1 - pela leitura dos títulos; 2 – pela leitura dos resumos; e, 3 – pela leitura do artigo completo. Foram excluídos os artigos cujo tema não correspondiam com os objetivos do estudo, e os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Revisão De Literatura:

Dieta

Os tipos de alimentos consumidos são importantes em relação à doença cárie, mas, a frequência alimentar e a consistência destes alimentos devem ser consideradas. O consumo de alimentos pegajosos ricos em carboidratos fermentáveis, como doces mais

duros – balas e pirulitos, por exemplo – favorecem uma maior aderência das partículas destes alimentos nas superfícies dentárias, e assim, o açúcar vai sendo liberado lentamente e a desmineralização se mantém por mais tempo, já que fica, muitas vezes, aderida ao dente. Ao contrário, quando o açúcar é consumido de forma líquida, ao ingerir um refrigerante, por exemplo, ocorre uma diminuição do pH em um menor período, e assim por meio dos constituintes presentes na saliva, uma maior chance de uma remineralização acontecer. Contudo, independente do alimento açucarado ser pegajoso ou for consumido de forma líquida, com a ingestão frequente acontece um desequilíbrio da microbiota bucal, levando a maiores taxas de desmineralização e conseqüentemente, não ocorrendo um processo de remineralização, devido a queda do pH acontecer a todo momento [8, 15]. A sacarose é capaz de fornecer energia para produzir polissacarídeo extracelular (PEC), o qual favorece a formação de biofilme cariogênico. Além disso, a cavidade bucal é capaz de favorecer o crescimento de biofilmes dentais de acordo com determinadas condições ambientais, características anatômicas dos dentes, localização, pH e o tipo de substrato [14].

O pH ácido na saliva e, principalmente, no biofilme dental faz com que ocorra um aumento da solubilidade da estrutura molecular de hidroxiapatita e inicie um processo de desmineralização no esmalte dental, com perda dos seus cristais de hidroxiapatita, que podem fazer com que ocorram cavitações no dente, pois a estrutura de esmalte fica mais fragilizada, já que desorganiza toda forma molecular dessa superfície que exterioriza o dente [15].

A presença de enzimas em algumas bactérias, como a frutossiltransferase e a glucossiltransferase, são capazes de interagir com a sacarose, formando exopolímeros e induzindo a formação de um meio suscetível à adesão de células bacterianas, como *S. mutans*. Essa bactéria consegue se ligar a essa película através de dois mecanismos:

dependente da sacarose e independente da sacarose. Nesse caso, se houver a presença da frutossiltransferase, *S. mutans* se liga à película de forma independente à presença da sacarose, com ausência de potencial virulento. Já as glucossiltransferases têm potencial de formar glucano a partir da sacarose. Este fornece a possibilidade de agregação bacteriana sobre o esmalte dental e em concomitância maior ligação com outros micro-organismos [10].

Apesar da ingestão da sacarose ser um fator predisponente para a formação de lesões de cárie, por induzir uma diminuição de pH no biofilme dental formado sobre o dente e, por conseguinte, induzir a um processo de desmineralização, existem combinações alimentares que fazem com que esse processo de perda de minerais de hidroxiapatita do esmalte seja inibido. Isto é, se em uma mesma refeição contendo sacarose forem consumidos determinados alimentos antes, durante ou após, isso pode ter uma influência sobre o pH tornando-o mais alcalino [4]. Além disso, existem alimentos que liberam cálcio ou flúor ao serem consumidos, e assim o potencial de uma remineralização é aumentado, mesmo ao ser consumido em concomitância à sacarose. Há também determinados alimentos capazes de estimular o fluxo salivar, e assim tem um efeito no aumento do pH, o que é benéfico a fim de inibir um processo de desmineralização, mesmo com o consumo de açúcar. Todavia, a frequência de consumo da sacarose, como relatado acima, mesmo com estas condições benéficas, pode ser um fator predisponente à formação de lesões de cárie [4, 15]. Mosadadd *et al.* (2019) citam que existem alguns alimentos que têm ação antimicrobiana por conter vitamina D, especificamente, a qual estimula um gene específico responsável por induzir a produção de peptídeos como a catelicidina, que combate bactérias, vírus e fungos, o que poderia ser positivo no controle do processo cariioso [15].

Indivíduos que utilizam substitutos da sacarose como o xilitol, sorbitol, sacarina ou aspartame, os quais não possuem potencial cariogênico, terão alterada a sua microbiota bucal. Há também alimentos com potencial ação cariostática, como aqueles ricos em arginina, que podem resultar em um rápido aumento do pH. Além disso, a presença de gordura nas dietas pode ter um efeito anticariogênico, já que os ácidos graxos são responsáveis por uma maior depuração dos açúcares na boca. Também existem determinados elementos, como a vitamina B6, provenientes da dieta, que possui capacidade de descarboxilação do biofilme dentário [2]. Todos esses fatores podem estar contribuindo para a manutenção de um biofilme dental em condições de saúde.

Saliva

O ambiente bucal é propício para a colonização de uma comunidade bacteriana, além de fungos, protozoários, arqueias e vírus [3, 6], pois se trata de um ambiente quente, úmido e rico em nutrientes. Nesse ambiente, encontram-se diferentes nichos que variam no conteúdo de nutrientes, pH e força de cisalhamento pelo fluxo salivar e mastigação. O conteúdo salivar da boca é uma coleção de bactérias que se desprende desses diferentes nichos da cavidade bucal, como a bochecha, gengiva, dentes, língua e palato, e assim pode ser usada como uma maneira de avaliar a saúde bucal geral de um indivíduo [1].

A quantidade e a qualidade da saliva, que é única em cada indivíduo, são importantes na etiologia da doença cárie. Por isso, a cárie dental pode ser mais prevalente em determinada comunidade, pois alguns indivíduos possuem menos proteínas de defesa – anticorpos – no conteúdo salivar, e esse fator biológico pode ser hereditário. Sendo assim, a autólise da cavidade oral e a capacidade tampão da saliva ficam prejudicadas, e a produção de ácido oriundo de bactérias acidogênicas e por meio da fermentação de alimentos ricos em sacarose, mantém o pH salivar acidificado, podendo contribuir para

a manutenção do pH ácido também no biofilme dental, induzindo a um processo de desmineralização do esmalte, o qual acontece com um pH menor que 5,5. A permanência deste processo por períodos longos e mais frequentes que os de remineralização poderão iniciar a formação de uma lesão cariosa [15].

Micro-organismos / Biofilme

Cada superfície dentária contém um microbioma (conjunto de micro-organismos e seus genes), o qual é constantemente modificado com a idade. Sendo assim, aos primeiros meses de vida do bebê, os únicos locais que contém bactérias são as mucosas, e após, com o irrompimento de dentes decíduos e permanentes, os micro-organismos passam a colonizá-los também, o que torna o ecossistema mais complexo, com maior diversidade na microbiota bucal [18].

A formação de um biofilme dental é um processo complexo, que depende da interação entre micro-organismos e as interações que ocorrem entre aglutininas, que estão presentes no conteúdo salivar, e as bactérias, bem como, a maturação desse biofilme, a qual só se dá depois da agregação e conseqüente crescimento das bactérias [10]. O biofilme dental é constituído por cepas bacterianas, o qual está embutido em uma matriz de polissacarídeo extracelular (PEC), podendo-se encontrar cerca de 700 espécies bacterianas diferentes. Essa matriz possui uma composição única em cada indivíduo, pois depende exclusivamente das condições existentes na cavidade bucal [10].

Em um biofilme supragengival existem diferentes camadas, e cada uma delas consiste na presença de diferentes células e micro-organismos. Na primeira camada, mais próxima à estrutura dental, podem ser encontradas células mortas ou células com pouca fluorescência, em comparação àquelas existentes na camada mais superior (superficial). Na camada intermediária, são encontradas diversas células fusiformes, além de

determinadas bactérias Gram-negativas, as quais também são encontradas na terceira camada de biofilme, imediatamente abaixo da camada externa [10].

Krzysciak *et al.* (2013) salientam que ocorrem interações entre micro-organismos e o biofilme formado, fazendo com que se tenha uma inibição ou uma evolução no desenvolvimento desse biofilme. Isto é, existem proteínas produzidas por bactérias presentes no conteúdo salivar, como a frutossiltransferase, que consome a sacarose para consequente transformação em frutose, o que é prejudicial ao *S. mutans*, por exemplo, o qual utiliza a sacarose como sua principal fonte de energia e consequente metabolização (fermentação). Dessa maneira, há uma inibição da fermentação da sacarose pelo *S. mutans*, fazendo com que não ocorra a queda do pH e, assim, ocorra uma involução no desenvolvimento desse biofilme, demonstrando a dinamicidade das relações intermicrobianas nestas comunidades (biofilmes dentais) [10].

Biofilme dental em condições de saúde bucal

Estudos têm buscado identificar a microbiota de biofilmes dentais em condição de saúde bucal [1, 3, 19, 20]. A condição de saúde bucal está relacionada com uma maior proporção de determinadas espécies, como *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus parasanguinis*, os quais são considerados, por isso, estreptococos comensais. Além disso, existem alguns fatores que fazem com que ocorra uma disputa entre os estreptococos comensais e determinados patógenos orais, resultando em disbiose da microbiota bucal ou não, como a produção e neutralização de ácidos, produção de peróxido de hidrogênio, o qual é capaz de inibir a existência de *S. mutans*, e a produção e secreção de compostos antimicrobianos [1].

Os estreptococos comensais são responsáveis por regular a acidificação do biofilme formado sobre o elemento dental, gerando grandes quantidades de álcali provenientes de

substratos salivares e também dietéticos, por meio do sistema arginina deiminase (ADS), o qual consiste basicamente de três enzimas: arginina deiminase, uma ornitina catabólica transcarbamilase e um carbamato catabólico quinase. A arginina e elevados níveis de ADS tem relação com saúde bucal, no entanto, a baixa atividade de ADS possui associação com atividade da doença cárie [1]. Abranches *et al.* (2018) descrevem que alguns micro-organismos comensais tem potencial peroxigênico, como *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *S. sanguinis*, *S. gordonii* e *Streptococcus oligofermentans*, e assim, por meio da produção de peróxido de hidrogênio, são capazes de inibir o crescimento de *S. mutans* e de outros patógenos bucais, como o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* [1].

De acordo com Zhu *et al.* (2018), *S. sanguinis* está relacionado à saúde bucal, competindo com *S. mutans*, o qual é um dos principais micro-organismos capazes de induzir um biofilme doente em lesões de cárie, pois, utiliza fontes de carboidratos provenientes da dieta para a sua sobrevivência, e é capaz de formar biofilme em diferentes regiões dentárias, tanto ao nível supragengival quanto em nível subgengival, incluindo implantes dentários [20].

Os fatores que induzem a formação de biofilme por *S. sanguinis* são proteínas salivares que estão presentes na superfície dos dentes, as quais têm afinidade com proteínas específicas em *S. sanguinis*, as chamadas proteínas *Pilus*. Existem três delas, PilA, PilB e PilC, as quais auxiliam esse micro-organismo a se fixar nas superfícies dentárias por meio de receptores específicos. Além disso, existem as glucosiltransferases, que são proteínas responsáveis pela síntese de glucanas a partir da sacarose, as quais permitem aderir *S. sanguinis* à hidroxiapatita do esmalte. Todavia, o genoma do *S. sanguinis* é composto de dois genes *gtf*: *gtfA* e *gtfP*, dentre os quais o único gene capaz de produzir

glucana é o *gtfP*. Sendo assim, essa bactéria só consegue se aderir ao esmalte devido ao gene *gtfP*, pois é a partir dele que se obtém glucana [20].

É importante ressaltar que existem, com maior ou menor predominância, determinados micro-organismos em tecidos dentários hígidos, bem como em dentes com lesões de cárie, em um estágio mais avançado ou inicial. Sendo assim, são encontrados com maior relevância *Streptococcus* não *mutans*, tais como *S. sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Actinomyces* em superfícies dentárias livres de cárie. Todavia, tais bactérias também podem estar presentes em lesões de cárie em seu estágio inicial, em situações em que a lesão cariiosa não consegue ser ainda visualizada clinicamente, nem mesmo em imagens radiográficas [18].

A presença de *Actinomyces*, assim como dos gêneros *Corynebacterium* e *Capnocytophaga*, foi observada em biofilmes dentais coletados de condições de saúde bucal e de doença cárie, após análise de sequenciamento de RNA, no estudo de Corralo *et al.* (2021) [3]. O único gênero associado exclusivamente à saúde, nesta análise, foi *Prevotella* [3].

Biofilme dental em condições de doença cárie

Existem alguns micro-organismos específicos com alto potencial patogênico, em especial *S. mutans*, que conseguem se ligar ao biofilme formado sobre a superfície dentária, graças às suas estruturas filamentosas longas, o que confere maior adesividade. Esta bactéria possui uma interação específica com outros micro-organismos, o que faz com que ocorra a adaptação de outras bactérias, formando estruturas complexas e tridimensionais, as quais muitas vezes são capazes de sobreviver a muitos antibióticos [10]. Krzysciak *et al.* (2013) discutem a deficiência no sistema imunológico do indivíduo como um fator predisponente para a adaptação bactéria-proteína presente no

biofilme induzindo ao potencial cariogênico. Além dos *S. mutans*, podem ser encontradas outras espécies dos gêneros *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* e *Scardovia*, as quais também possuem potencial cariogênico [10]. Na análise de metatranscriptoma, Corralo et al. (2021) encontraram *Veillonella* e *Leptotrichia* associados a condição de doença cárie [3]. Todavia, existem bactérias que ao invés de produzir ácido, fornecem um mecanismo protetor a fim de equilibrar o ácido produzido por determinadas bactérias, a partir da produção de amônia e arginina, e assim consegue-se manter a homeostase do meio oral [12].

A partir de pesquisas clínicas e análise foi comprovado que a produção de H₂O₂ pela *S. sanguinis* é capaz de reprimir o crescimento da *S. mutans* por meio de genes específicos, como *spxB*, *ACKa*, *spxR*, *TPK* e *spxA1*. Há uma proteína específica em *S. mutans*, a *dpr*, que é hipersensível ao H₂O₂ e, assim, esse micro-organismo é mais facilmente destruído não só pela *S. sanguinis*, mas também pela *S. gordonii*. Todavia, na existência de *S. mutans*, ocorre uma maior produção de ácido a partir de açúcares fermentáveis, e tal condição ambiental é prejudicial a *S. sanguinis*, levando a sua destruição na maior parte das vezes. Isto é, esse micro-organismo é capaz de produzir alcáli a partir do metabolismo da arginina por meio do sistema de arginina deiminase (ADS), e isso faz com que se tenha uma manutenção da homeostase do pH e, assim, reduz-se a biomassa de *S. mutans*, o qual não consegue sobreviver em um ambiente que não seja ácido, e em concomitância mantém a existência de *S. sanguinis* [20].

As espécies estreptocócicas são vistas em quase todos os locais do corpo humano, porém são encontradas com maior predominância na cavidade bucal, especialmente na saliva e em tecidos moles da boca, e no trato respiratório superior. Os estreptococos do grupo *mitis* são considerados colonizadores primários que permitem a estruturação de uma microbiota complexa, a qual pode gerar uma comunidade bacteriana em condições

de saúde, isto é, um biofilme dental sadio, ou então ser alvo de um agregado microbiano associado a um biofilme doente, encontrado em lesões cariosas. Isso irá depender exclusivamente da composição e inter-relações da microbiota existente nesses biofilmes [1].

Existem bactérias produtoras de ácido, denominadas acidogênicas, e também espécies tolerantes a ácido, as quais são chamadas acidúricas, incluindo *S. mutans*, *Scardovia wiggisiae*, *Parascardovia denticolens* e *Lactobacillus salivarius*. Ainda, pode-se encontrar determinados micro-organismos em biofilmes dentais sadios, como *S. sanguinis*, espécies de *Neisseria* e espécies de *Leptotrichia*. Contudo, ao fazer uma análise da microbiota em biofilmes doentes, é observado uma diminuição na diversidade de espécies e uma abundância de *S. mutans*, a qual pode estar em associação com outras espécies acidogênicas, como *S. wiggisiae* e bifidobactérias, encontrados em lesões de cárie em fase inicial e grave, na infância. Ainda, são identificados determinados micro-organismos com abundância na cárie dental, com destaque a *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Atopobium* spp., *Olsenella* spp., e *Actinomyces* spp [1].

A colonização de estreptococos orais é dependente de interações que ocorrem via adesina-receptor e é regulada pela microbiota bucal. A espécie *S. gordonii* possui numerosas estruturas adesivas, dentre as quais se destacam GspB e Hsa, que são glicoproteínas ricas em serina (Srr), as quais são importantes indutoras de biofilme dental, e também foram identificadas em *S. parasanguinis*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. cristatus* e *S. salivarius*. É importante levar em consideração que Srr não foram encontrada em *S. mutans* [1].

O biofilme de *S. mutans* consiste em DNA extracelular (eDNA), polissacarídeos de glucano e proteínas, sendo que cada um desses componentes oferece determinada

função à adesão dessa espécie bacteriana. Assim, a matriz de glucana é um meio propício para que *S. mutans* seja capaz de se aderir à superfície dental, além de fazer com que se adquira estabilidade mecânica e forneça um microambiente ácido, que contribui na manutenção dessa espécie cariogênica. Essa matriz é organizada por glucosiltransferases extracelulares (GtfB, C e D), sendo que a exclusão de uma ou mais dessas enzimas é prejudicial a indução de biofilme pela *S. mutans*, e em concomitância, isso interfere na cariogenicidade bacteriana [16].

A existência do DNA extracelular também é importante na estabilidade desse biofilme cariogênico, bem como é capaz de induzir a adesão e acúmulo bacteriano de *S. mutans*. Ainda, a adesão de *S. mutans* pode ser aumentada na presença de glucanos, todavia, pouco se conhece como os diferentes componentes da matriz interagem e contribuem na formação de um biofilme doente [16].

Conforme as lesões cariosas progridem, há um maior predomínio de micro-organismos acidúricos e acidogênicos, com presença predominante de *S. mutans* em lesões de mancha branca no esmalte, porém ainda contendo *Streptococcus* não *mutans* e *Actinomyces* em sua composição, em uma menor porcentagem. Ainda, vale ressaltar que em um biofilme maduro, pode ocorrer a liberação de algumas células na cavidade oral, e assim vir a formar biofilme em outras películas adquiridas no esmalte. Dessa forma, deduz-se que a microbiota do biofilme está em constante reorganização, pois determinadas bactérias podem se unir a outras espécies bacterianas, formando uma colônia. Tal ligação de micro-organismos ocorre, principalmente, a partir da liberação de polissacarídeos extracelulares no biofilme dental [18].

De acordo com um estudo de análise do metatranscriptoma de biofilme dental, foi descoberto uma maior quantidade de determinadas espécies ativas, como de *Streptococcus* e *Veillonella* em lesões de cárie ativas sem cavitações, isto é, com

manchas brancas em esmalte, assim como em cáries ocultas, ou seja, encontradas em esmalte e dentina e não cavitadas e, em lesões cavitadas e ativas em dentina. Ainda, apenas em cáries ocultas foi encontrado *Lactobacillus* spp. *S. sanguinis* foi a espécie ativa mais encontrada nos três tipos de lesões, em comparação a presença de atividade bacteriana de *S. mutans* [17].

Em um estudo piloto, realizado por Henne et al. (2016), foi observado a presença de *Lactobacillus*, *Bifidobactérias*, *Bifidobacterium dentium* e *S. mutans* em lesões de cárie. *B. dentium* é capaz de sobreviver em ambientes acidificados do biofilme e induzir a progressão da lesão cariosa e fazer com que permaneça ativa por mais tempo [7]. No estudo *S. wiggsiae* esteve presente em dentes cariados e também em estruturas dentais hípidas. Espécies de *Veillonella* e *Prevotella* foram encontradas em dentes com lesões cariosas [7].

De acordo com um estudo realizado com metodologia molecular, foi detectado que em lesões cariosas contendo *S. mutans*, havia também espécies dos gêneros *Atopobium*, *Propionibacterium* e *Lactobacillus*, as quais estavam presentes em uma maior quantidade. Já em indivíduos cárie ativos sem a presença de *S. mutans*, foram encontradas espécies de *Lactobacillus*, *B. dentium* e *Streptococcus* não *mutans*. Ainda, determinados micro-organismos são capazes de induzir a progressão da lesão de cárie, como espécies de *Veillonella*, *Scardovia*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* e *Atopobium* [9].

A microbiota encontrada na superfície radicular é diferente da que existe no biofilme dental, devido a ausência de esmalte na raiz do dente. Sendo assim, espécies de *Enterococcus faecalis* e *Pseudoramibacter alactolyticus* não são frequentemente encontradas no biofilme do esmalte dental, tanto em dentes decíduos como na dentição permanente, pois são micro-organismos mais relacionados à lesões endodônticas.

Todavia, são encontradas espécies de *S. mutans* em lesões de cárie na superfície radicular, mas em uma menor quantidade, com maior predomínio de *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *E. faecalis* HOT131, *Atopobium*, *Olsenella*, *Prevotella multisaccharivorax*, *P. alactolyticus* e *Propionibacterium acidifaciens* [9].

Em um estudo realizado com análise em RQ-PCR de cepas bacterianas foi observado, em indivíduos cárie ativos, predominância de *Propionibacterium acidifaciens*. Tal espécie também se encontra em dentes hígidos, porém em uma quantidade muito menor. Em condições de saúde, há um maior predomínio de *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mitis*, *S. oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus parasanguinis* e *Streptococcus australis* [19].

O gênero *Propionibacterium* está muito presente em cáries profundas na dentina, além de também serem encontradas poucas espécies de *S. mutans*. Todavia, estas existem tanto em lesões cariosas como em condições de saúde dental, porém, em dentes hígidos, espécies como *S. sanguinis* competem com *S. mutans*, o que acarreta em sua destruição e consequente manutenção de uma microflora saudável no elemento dental [19].

Na tabela 1 estão apresentados os micro-organismos encontrados no biofilme dental de indivíduos em condição de saúde ou doença cárie, pesquisados na presente revisão de literatura, no período de março de 2022 a março de 2023.

Tabela 1. Micro-organismos presentes em biofilme dental de indivíduos em condições de saúde e doença cárie.

Autores	Pacientes/biofilme dental		Micro-organismos presentes somente em doença	Micro-organismos presentes somente em saúde
	Saúde	Doença		
Wolff <i>et al.</i> , 2012	<i>P. acidifaciens</i> <i>S. mutans</i>	<i>P. acidifaciens</i> <i>S. mutans</i>		<i>S. sanguinis</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. mitis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. parasanguinis</i>

				<i>S. australis</i>
Krzysciak <i>et al.</i> , 2013			<i>S. mutans</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Scardovia</i>	
Struzhyca <i>et al.</i> , 2014	<i>S. sanguinis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. mitis</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. não mutans</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. não mutans</i>	<i>S. sanguinis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. mitis</i>
Henne <i>et al.</i> , 2016	<i>S. wiggisiae</i>	<i>S. wiggisiae</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobactérias</i> <i>S. mutans</i> <i>B. dentium</i>	<i>Veillonella</i> <i>Prevotella</i>	
Krishnan <i>et al.</i> , 2016	<i>P. acidifaciens</i>	<i>S. mutans</i> <i>Atopobium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>acidifaciens</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Veillonella</i> <i>Scardovia</i> <i>Atopobium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Lactobacillus</i> <i>S. mutans</i> <i>Olsenella</i> <i>Prevotella</i> <i>multisaccharivorax</i> <i>HOT131</i>	
Abranches <i>et al.</i> , 2018	<i>S. sanguinis</i> <i>Neisseria</i> <i>Leptotrichia</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. parasanguinis</i>	<i>S. mutans</i> <i>S. wiggisiae</i> <i>Bifidobactérias</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella</i> <i>Atopobium</i> <i>Olsenella</i> <i>Actinomyces</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. gordonii</i> <i>S. sanguinis</i> <i>S. parasanguinis</i>
Solbiati; Frias-Lopez, 2018		<i>S. sanguinis</i> <i>S. mutans</i> <i>Veillonella</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>S. sanguinis</i> <i>S. mutans</i>	
Zhu <i>et al.</i> , 2018			<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>
Corralo <i>et al.</i> , 2021	<i>Propionibacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>	<i>Propionibacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>		

Discussão

Desde que Marsh, em 1994, propôs que a doença cárie é o resultado de um desequilíbrio na ecologia do biofilme dental, o estudo da etiologia da doença tem sido focado no entendimento do papel de diferentes micro-organismos nestas comunidades microbianas mediados por fatores externos como o consumo da sacarose [11]. O presente estudo buscou esclarecer, através da revisão da literatura científica da área da odontologia, a

etiologia da doença cárie e quais micro-organismos estão presentes no biofilme dental em condições de saúde ou doença cárie.

A presença dos mesmos micro-organismos, tanto em superfícies dentárias hígdas, como em dentes com formação de lesões de cárie, tem sido observada nos diversos estudos da atualidade. Wolff *et al.* (2012), citaram a existência de determinados micro-organismos em ambas as condições, com destaque para a bactéria *Streptococcus mutans*, a qual durante muitos anos tinha uma forte conexão com a condição de doença [19]. No entanto, o que acontece nestas comunidades microbianas, é uma modificação na abundância do tipo microbiano, bem como na diversidade de micro-organismos presentes. Conforme observaram Zhu *et al.* (2018), estas bactérias podem estar em uma menor quantidade em superfícies dentárias livres de cárie, pois competem com *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus gordonii*, as quais produzem H₂O₂ (peróxido de hidrogênio). Tal substância é prejudicial a *S. mutans*, já que é uma bactéria constituída de dpr, uma proteína hipersensível ao peróxido de hidrogênio, o que acarreta sua involução no biofilme dental [20].

A presença de alguns tipos bacterianos pode controlar a condição de saúde ou doença encontrada no biofilme dental. Conforme observaram Abranches *et al.* (2018), alguns micro-organismos normalmente estão relacionados a superfícies dentais hígdas, dentre elas se destacam *S. sanguinis*, *S. gordonii* e *Streptococcus parasanguinis* [1]. De acordo com os autores, esse micro-organismo é capaz de induzir uma microflora saudável, mesmo em dentes com lesões, uma vez que são capazes de inibir o crescimento de outras espécies relacionadas à doença. Essa característica foi descrita por Zhu *et al.* (2018), os quais afirmam que a *S. sanguinis* “produz compostos antimicrobianos” capazes de destruir micro-organismos específicos como a *S. mutans*, a qual se mostra bastante prevalente em dentes cariados, e conseqüentemente, ocorre indução e

manutenção de um pH alcalino com agregação de outros micro-organismos comensais [20].

A presente revisão demonstrou que ainda existe muita divergência na literatura sobre quais micro-organismos estão implicados em condições de saúde ou de doença cárie. O estudo de Krzysciak *et al.* (2013), afirmou que determinados micro-organismos, como *S. mutans*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* e *Scardovia* existem somente em condições de doença cárie, e que tais bactérias não são encontradas em tecidos dentários hígidos, com exceção de *S. mutans*, a qual é altamente patogênica, porém pode estar presente em condições de saúde dental [10], mas em uma menor prevalência, conforme observado por Wolff *et al.* (2012) já que é capaz de sobreviver somente em biofilmes com pH ácido e, ainda, compete com micro-organismos comensais capazes de modificar o pH do biofilme e induzir a manutenção de um ambiente propício para sobrevivência de bactérias comensais [19]. Essa afirmativa não está de acordo com o estudo de Corralo *et al.* (2021), o qual verificou que os gêneros *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Bifidobacterium* estão presentes em biofilmes nas condições de saúde e de doença cárie [3].

Observou-se, a partir deste estudo, que a composição de determinados micro-organismos em estruturas dentárias hígidas ou com lesões de cárie depende da composição e inter-relações da microbiota desses biofilmes. Isto é, existem alguns receptores específicos no biofilme dental capazes de se conectar a algumas bactérias, o que faz com que elas fiquem aderidas a ele com potencial proliferação, por isso alguns micro-organismos se encontram em ambas as condições, como também observado por Henne *et al.* (2016), em relação a bactéria *Streptococcus wiggsiae* [7].

Struzycha *et al.* (2014) e Corralo *et al.* (2021) observaram a presença de *Actinomyces* em biofilme dental em condições de saúde e doença cárie [3, 18]. Essa afirmação é

diferente do que diz Abranches *et al.* (2018), no qual essa bactéria se encontra apenas em condições de lesões de cárie [1]. Ainda, existem micro-organismos somente em condições de saúde dentária, como *S. sanguinis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*. De acordo com Solbiati e Frias-Lopez (2018), no entanto, *S. sanguinis* é uma bactéria que pode ser encontrada em condições de doença cárie. Tais diferenças estão de acordo com as interações que ocorrem entre receptores específicos de bactérias presentes no biofilme com os micro-organismos da cavidade bucal, o que resulta na presença ou involução de agentes patogênicos e comensais [17].

A presente revisão de literatura demonstra que há dificuldade na definição de gêneros e espécies exclusivos de uma ou outra condição. Isto sugere que as características dos habitats (ambientes), a dieta, a higiene bucal regular, dentre outros fatores, modulam a microbiota a ser comensal ou patogênica, com potencial ou não de produzir doença, conforme observado em diversos estudos [3, 17, 18, 19, 20]. Ou seja, o biofilme dental está inserido em um complexo ecossistema onde a alteração em uma ou outra comunidade, pode afetar todo o equilíbrio do sistema bucal, levando à condição de disbiose.

Conclusão:

A presente revisão da literatura reafirmou a etiologia multifatorial biofilme-sacarose dependente da doença cárie e que a microbiota do biofilme dental é dependente das inter-relações entre estes fatores. Micro-organismos como o *S. mutans* parece estar muito relacionado com condições de doença cárie, assim como *S. sobrinus*, parece estar mais relacionado com condições de saúde. No entanto, a presente revisão revelou que não há especificidade da microbiota bucal na ocorrência ou não da doença cárie, sendo que os micro-organismos estão presentes em ambos os biofilmes, interagindo entre si, e,

a condição de doença é o resultado da disbiose nesta relação, induzida, principalmente, pelo elevado consumo de carboidratos fermentáveis, como a sacarose.

Referências:

1. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer S, Chakraborty B, Wen Z, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol. Spectr.* 2018; 6(5):327-45.
2. Bowen WH. Food Components and caries. *Adv. Dent. Res.* 1994; 8(2):215-20.
3. Corralo DJ, Ev LD, Damé-Teixeira N, Maltz M, Arthur RA, Do T, Parolo CCF. Functionally Active Microbiome in Supragingival Biofilms in Health and Caries. *Caries Res.* 2021; 55(6):603-16.
4. Geddes DAM. Diet patterns and caries. *Adv. Dent. Res.* 1994; 8(2):221-24.
5. Giacaman RA, Fernández CE, Sandoval CM, León S, Manríquez NG, Echeverría C, Valdés S, Castro RJ, Tessini KG. Understanding dental caries as a non-communicable and behavioral disease: Management implications. *Oral Health.* 2022; 24(3):764479.
6. He J, Li Y, Cao Y, Xue J, Zhou X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiol.* 2014; 60(1):69-80.
7. Henne K, Gunesch AP, Walther C, Lueckel HM, Conrads G, Oliveira ME. Analysis of Bacterial Activity in Sound and Cariogenic Biofilm: A Pilot in vivo Study. *Caries Res.* 2016; 50(5):480-88.

8. Kidd E, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J. Dent. Res.* 2004; 83(1):35-8.
9. Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis.* 2017; 23(3):276-86.
10. Krzysciak W, Jurczak A, Koscielniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 33(4):499-515.
11. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv. Dent. Res.* 1994; 8(2):263-71.
12. Marsh PD. In Sickness and in Health – What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv. Dent. Res.* 2018; 29(1):60-5.
13. Marsh PP, Zaura E. Dental biofilm ecological interactions in health and disease. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(1):12-22.
14. Maske TT, Sande FH, Arthur RA, Huysmans MCDNJM, Cenci MS. In vitro biofilm models to study dental caries a systematic review. *Biofouling.* 2017; 33(8):661-75.
15. Mosadadd SA, Tahmasebi E, Yazdanian A, Rezvani MB, Seifalian A, Yazdanian M, Tebyanian H. Oral microbial biofilms na update. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 38(11):2005-19.
16. Rainey K, Michalek SM, Wen ZT. Glycosyltransferase-Mediated Biofilm Matrix Dynamics and Virulence of *Streptococcus mutans*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019; 85(5):327-45.
17. Solbiati J, Frias-Lopez J. Metatranscriptome of the Oral Microbiome in Health and Disease. *J. Dent. Res.* 2018; 97(5):492-500.

18. Struzycha I. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Pol. J. Microbiol.* 2014; 63(2):127-35.
19. Wolff D, Frese C, Maier-Kraus T, Krueger T, Wolff B. Bacterial Biofilm Composition in Caries and Caries-Free Subjects. *Caries Res.* 2012; 47(1):69-77.
20. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. *Streptococcus sanguinis* biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol.* 2018; 13(8):915-32.