



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 06, pp.48213-48218, June, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22285.06.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

USO DE CARIOSTÁTICOS NA ODONTOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS CLÍNICOS

Gabriel Magalhães Cairo*¹, Cezar Augusto Casotti², Edite Lago da Silva Sena², Vanda Palmarella Rodrigues² and Vanessa Meira Maia¹

¹Mestrandos, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia/UESB. Jequié (BA), Brasil; ²Professores Doutores, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia/UESB. Jequié (BA), Brasil;

ARTICLE INFO

Article History:

Received 19th March, 2021

Received in revised form

17th April, 2021

Accepted 18th May, 2021

Published online 30th June, 2021

Key Words:

Cariostáticos, Estreptococos mutans, Estudos clínicos, Revisão sistemática.

*Corresponding author:

Gabriel Magalhães Cairo

RESUMO

A doença cárie ainda é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, mesmo existindo métodos capazes de prevenir o seu desenvolvimento. Esta revisão sistemática da literatura objetiva identificar e analisar estudos clínicos que utilizaram agentes cariostáticos para o controle dos níveis de estreptococos do grupo mutans na saliva. Seguiu-se o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e a estratégia “PICO” [Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho)] para melhor delineamento do estudo. Entre os estudos clínicos selecionados, 50% avaliaram cariostáticos que possuem íon fluoreto na sua composição, enquanto os outros 50% cariostáticos não fluoretados, incluindo uma base de extrato vegetal (*Copaifera langsdorffii*). Ficou demonstrado que a Caseína Fosfato de Cálcio Fosfopeptídeo Amorfo utilizado na forma de goma teve melhor desempenho num estudo com menor risco de viés. Outro princípio ativo que demonstrou desempenho satisfatório foi a combinação clorexidina 1% + timol 1% na forma de verniz. A realização de estudos clínicos com maior controle do risco de viés, utilizando cariostáticos à base de compostos não fluoretados devem ser realizados a fim de reforçar as atuais evidências científicas verificadas por esta revisão.

Copyright © 2021, Gabriel Magalhães Cairo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Gabriel Magalhães Cairo, Cezar Augusto Casotti, Edite Lago da Silva Sena, Vanda Palmarella Rodrigues and Vanessa Meira Maia. “Uso de cariostáticos na odontologia: revisão sistemática de estudos clínicos”, *International Journal of Development Research*, 11, (06), 48213-48218.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a doença cárie continua sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo (Petersen; Ogawa, 2016), e é o agravo bucal que mais contribui para a perda dentária em adultos (Who, 2016). O surgimento e desenvolvimento da doença cárie está associado à presença na cavidade oral de estreptococos do grupo mutans, com destaque para o *Streptococcus mutans* (Loesche, 1986). Esses microrganismos são adquiridos na primeira infância num período denominado janela de infectividade (Brambilla et al., 1998). Vale destacar que contagens elevadas desses microrganismos são as principais responsáveis pelo seu desenvolvimento (Noce et al., 2008). Estudos confirmam a associação entre elevados níveis salivares ou no biofilme dental de *Streptococcus mutans* e aumento do risco à doença cárie (Nascimento et al., 2017; Thenisch et al., 2006). Também há evidências de que é maior a quantidade de *Streptococcus mutans* em crianças portadoras da doença cárie de estabelecimento precoce quando comparadas a crianças livres de cárie

(Mattos-Graner et al., 1998; Camacho et al., 2009). Assim, ao controlar os níveis de *Streptococcus mutans*, controla-se a atividade e risco deste agravo. Atualmente existem diversos métodos para prevenir e controlar a doença cárie, sendo alguns passíveis de uso nos primeiros anos de vida (Ditterich et al., 2006). Dentre estes, o íon flúor, indubitavelmente, assume lugar central (Narvai, 2000), por ser o princípio ativo mais utilizado em todo o mundo para esta finalidade (Pinheiro et al., 2020). Apesar de sua reconhecida importância, outros agentes não fluoretados podem servir como terapêutica adjuvante para prevenir, paralisar ou mesmo revertê-la (Rethman et al., 2011). Considerando que entre os estudos epidemiológicos, os ensaios clínicos controlados e randomizados são padrão-ouro para determinar o efeito de uma intervenção terapêutica (De Oliveira; Parente, 2010) (Long; Ferebee, 1950), esta Revisão Sistemática da Literatura tem como objetivo identificar e analisar estudos clínicos que utilizam agentes cariostáticos para o controle dos níveis de estreptococos do grupo mutans na saliva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta Revisão Sistemática da Literatura seguiu o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que consiste em um *checklist* para orientar os relatos de revisões sistemáticas (Pacheco *et al.*, 2018). O protocolo PRISMA teve como finalidade auxiliar o planejamento, avaliação e condução desta revisão (Pacheco *et al.*, 2018). Dentro do paradigma da Prática Baseada em Evidências que preconiza metodologias para a identificação de evidências da efetividade de determinado tratamento clínico (Young, 2002), optou-se por utilizar a estratégia “PICO” [acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho)] no desenvolvimento da pergunta de pesquisa e categorização dos dados levantados (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). O levantamento e extração dos dados foram feitos com foco na eficácia de cariostáticos na prevenção e tratamento da cárie dentária; com base na quantificação de níveis de estreptococos do grupo *mutans* na saliva dos participantes dos estudos clínicos recuperados nas bases de dados selecionadas. As bases de dados utilizadas para a busca dos artigos científicos utilizados nesta revisão foram MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e portal de periódicos SCIELO. Nas buscas foram utilizados os descritores “*cariostatic*”, “*Streptococcus mutans*” e “*clinical trials*”, todos previamente verificados no banco DECS/MESH e associados por meio do operador booleano “*and*”. Não houve limitações com relação aos idiomas dos estudos localizados, mas foram utilizados os filtros “texto completo” e “últimos cinco anos” visando obter informações atuais e completas acerca do tema ora em análise. Na plataforma MEDLINE foram identificados 13 artigos, na BVS seis e na SCIELO nenhum. Desses 19 artigos, três estavam duplicados e foram excluídos nesta etapa da revisão. Os 16 trabalhos, que permaneceram, tiveram o título e resumo lidos, sendo seis excluídos por não atender o critério metodológico pré-estabelecido por esta revisão. Entre os artigos excluídos, cinco eram estudos de revisão da literatura e um estudo *in vitro* que avaliou o efeito sinérgico da arginina combinada ao fluoreto de sódio (NaF) em culturas bacterianas. Considerando que esta revisão sistemática tem como foco a avaliação dos cariostáticos por meio de estudos clínicos, por serem estes categorizados como de alto nível de evidência (Souza; Silva; Carvalho, 2010), dos 16 estudos identificados seis foram excluídos por não atender a este critério e 10 permaneceram nesta revisão, tendo sido portanto incluídos na análise.

A coleta de dados dos estudos incluídos na revisão foi realizada com base nas variáveis recomendadas pela estratégia PICO e outras incluídas conforme pertinência para análise. Foram elas:

- Ano de publicação;
- Local de desenvolvimento;
- Cariostáticos testado;
- Objetivo do estudo;
- Tipo de estudo;
- Participantes (população);
- Intervenção realizada;
- Controle utilizado;
- Desfecho;
- Valor de *p*;
- Risco de viés.

A avaliação do risco de viés foi realizada considerando a recomendação de Carvalho; Silva e Grande, (2013) utilizando a ferramenta disponibilizada pela colaboração Cochrane (Higgins *et al.*, 2019). A medida sumarizada nos resultados foi a diferença estatisticamente significativa (*p* valor) do desempenho dos testes comparado aos controles no que se refere à avaliação dos níveis de estreptococos *mutans* na saliva dos participantes dos estudos clínicos.

RESULTADOS

Conforme demonstra o fluxograma na Figura 01, 10 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática da literatura, sendo cinco (50%) da América (quatro do Brasil e um dos Estados Unidos da América), três

(30%) do continente Europeu, um (10%) do continente Asiático (Índia) e um (10%) do Oriente Médio (Jordânia). Os cariostáticos avaliados nos estudos clínicos, as respectivas concentrações e os veículos utilizados estão disponíveis na tabela 01. Acerca dos objetivos dos estudos, sete (70%) investigaram o efeito dos agentes cariostáticos na microbiota bucal principalmente com relação às contagens na saliva de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* spp., um (10%) avaliou a taxa de recidiva de cárie com base na aplicação de cariostáticos, um (10%) comparou o efeito de dois materiais de colagem ortodôntica (cimento de ionômero de vidro modificado por resina e resina composta) nos níveis de *Streptococcus mutans* na saliva e no biofilme adjacente aos braquetes ortodônticos, avaliando também se uma aplicação de gel de fluoreto de fosfato acidulado a 1,23% pode influenciar a redução das contagens de *Streptococcus mutans* e um (10%) comparou o efeito preventivo de cárie dentária usando um cariostático contendo uma combinação clorexidina/timol. A tabela 02 apresenta os artigos em função do tipo de estudo, participantes da pesquisa, intervenção realizada e controles utilizados. O quadro 01 apresenta a sumarização dos estudos no que tange aos dados sobre o desfecho, valor de *p*. A figura 02 apresenta a análise global do risco de viés para os estudos clínicos analisados nesta revisão sistemática e a figura 03 a análise do risco de viés para cada estudo clínico.

DISCUSSÃO

Entre os estudos clínicos selecionados para esta revisão, 50% avaliaram cariostáticos que possuem íon fluoreto na sua composição e 50% cariostáticos não fluoretados, incluindo um a base de extrato vegetal (*Copaifera langsdorffii*) conhecido como própolis vermelho brasileiro. Historicamente o flúor tem papel relevante na prevenção e tratamento da doença cárie tanto no nível individual quanto coletivo. Todavia é importante ressaltar que o flúor também apresenta efeitos adversos relacionados à dosagem, sendo o principal deles a fluorose dentária (Lagerweij; Ten Cate, 2002). Por outro lado, diversos compostos não fluoretados tem se mostrado promissores, seja atuando no controle dos níveis de estreptococos do grupo *mutans* na saliva por ação bactericida ou bacteriostática seja influenciando o equilíbrio des-re no sentido da remineralização da dentina e do esmalte dentário. Contudo esses mecanismos ainda não estão suficientemente esclarecidos (Wang *et al.*, 2017). No único estudo clínico randomizado, triplo-cego classificado como de baixo risco de viés para os sete parâmetros de risco (figura 02), sendo, portanto, a evidência científica mais forte desta revisão, os autores concluíram que a caseína fosfato de cálcio fosfopeptídeo amorfo (CPP-ACP) utilizado na forma de goma apresentou melhor desempenho que o controle (xilitol). Diferenças estatisticamente significativas, foram observadas no que se refere ao equilíbrio do pH da saliva ($p=0,041$) e redução dos níveis de *S. mutans* ($p=0,002$) (Padminee *et al.*, 2018). Neste mesmo sentido, outro ensaio clínico duplo-cego randomizado (Al-Batayneh; Al-Rai; Khader, 2020) que utilizou o CPP-ACP na forma de *mousse*, identificou redução significativa ($p<0,05$) no número de crianças positivas para *S. mutans* tanto no grupo que utilizou CPP-ACP sozinho como no que utilizou CPP-ACP associado a fluoroterapia. Entretanto, estes resultados precisam ser avaliados com cautela, visto que na análise do risco de viés, ele apresenta alto risco na dimensão *Ocultação de alocação* e risco incerto da dimensão *Cegamento de avaliadores de desfecho*. Outro princípio ativo que também demonstrou desempenho satisfatório foi a combinação clorexidina 1% + timol 1% na forma de verniz, testado num ensaio clínico randomizado (Lipták *et al.*, 2018). Este produto reduziu significativamente ($p<0,01$) os níveis salivares de *S. mutans* e *Lactobacillus* spp., e os níveis de *S. mutans* no biofilme no grupo que sofreu intervenção. Um achado importante diz respeito ao quantitativo de lesões de mancha branca. Ao longo de seis meses, o número médio de novas lesões de mancha branca foi maior no grupo placebo, sendo as diferenças estatisticamente significativas ($p<0,01$). Estes resultados também devem ser avaliados com cautela, tendo em vista que o estudo apresenta três dimensões de risco de viés (43%) avaliadas como de risco incerto (figura 02). A combinação clorexidina (1%) + timol (1%) foi testada em um ensaio clínico

Tabela 01. Relação dos autores, princípio ativo dos cariostáticos, concentração e veículo utilizado

Autores	Princípio ativo	Concentração	Veículo
(Alexandria <i>et al.</i> , 2019)	Tetrafluoreto de titânio (TF ₄)	2,26%	verniz
(Freire <i>et al.</i> , 2017)	Nano fluoreto de prata (AgNP)	não informada	solução
(Al-Batayneh; Al-Rai; Khader, 2020)	Caseína fosfato de cálcio fosfopeptídeo amorfo (CPP-ACP)	10%	mousse
(Padminee <i>et al.</i> , 2018)	Caseína fosfato de cálcio fosfopeptídeo amorfo (CPP-ACP)	não informada	goma
(Neto <i>et al.</i> , 2020)	<i>Copaifera langsdorffii</i> Própolis vermelho brasileiro (PVB)	1%; 2,5%; 5% e 10%	verniz
(Paek <i>et al.</i> , 2018)	Fluoreto de sódio (NaF)	5%	verniz
(Andrucioli <i>et al.</i> , 2017)	Flúor fosfato acidulado (FFA)	1,23%	gel
(Lipták <i>et al.</i> , 2016)	Clorexidina	0,34%	verniz
	Fluoreto de amônio	0,27%	
	Cloreto de cetilpiridina	0,5%	
(Flamee <i>et al.</i> , 2015)	Clorexidina	1%	verniz
(Liptáket <i>et al.</i> , 2018)	Timol	1%	

Tabela 02. Relação dos autores tipos de estudos, participantes da pesquisa, intervenção realizada e controle utilizados

Autores	Tipo de estudo	Participantes	Intervenção	Controle
(Alexandria <i>et al.</i> , 2019)	ensaio clínico randomizado e duplo-cego	12 voluntários adultos	Aplicação tópica do cariostáticos a base de Tetrafluoreto de titânio	Verniz fluoretado (NaF) (controle +) / Verniz sem flúor (placebo) / sem tratamento
(Freire <i>et al.</i> , 2017)	ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e prospectivo	12 escolares, com idades entre 7 e 8 anos	Aplicação com microbrush de 5 ml da solução: Nano Fluoreto de Prata	Solução salina (NaCl 0,9%)
(Al-Batayneh; Al-Rai; Khader, 2020)	ensaio clínico duplo-cego randomizado	127 crianças 4 a 6 anos ± 0,47 ano	CPP-ACP (10% p/v) e grupo de combinação aplicou flúor, depois CPP-ACP	Creme dental com flúor (500 ppm)
(Neto <i>et al.</i> , 2020)	ensaio clínico randomizado simples	24 crianças de 3 a 5 anos	Aplicação tópica de verniz (1%; 2,5%; 5% e 10%) à base de própolis vermelho brasileiro após a profilaxia com escovas Robinson e pedra-pomes	Sem controle/estudo piloto
(Padminee <i>et al.</i> , 2018)	ensaio clínico randomizado, triplo-cego	20 indivíduos na faixa etária de 18-25 anos	Gomas de mascar de CPP-ACP	Gomas de xilitol
(Liptáket <i>et al.</i> , 2018)	ensaio clínico randomizado	32 voluntários (idade 16,5 ± 2,75 anos)	Aplicação tópica de verniz de teste contendo 1% de CHX e 1% de timol	Verniz sem flúor (placebo)
(Paek <i>et al.</i> , 2018)	Coorte	80 crianças 2-4 anos com diagnóstico de cárie de primeira infância	Aplicação tópica intensiva de verniz fluoretado NaF 5% (1 semana, 2 semanas, 1 mês e 3 meses)	Aplicação convencional (semestral)
(Andrucioli <i>et al.</i> , 2017)	ensaio clínico randomizado	29 pacientes de 12-20 anos de idade	1,23% FFA gel foi aplicado topicamente durante 4 minutos	Antes e depois da ATF 1,23%
(Lipták <i>et al.</i> , 2016)	ensaio clínico duplo cego randomizado	57 crianças e adolescentes 7 a 14 anos de idade	Tratamento de fissuras oclusais dos dentes com aplicações tópicas CHX-F	Verniz a base de clorexidina 1% e timol 1% (controle +)
(Flamee <i>et al.</i> , 2015)	ensaio clínico simples cego randomizado	189 pacientes, 5-14 anos de idade	Aplicações tópicas de um verniz contendo 1% clorexidina e timol a 1%	Verniz fluoretado (0,1% difluorosilano) / verniz placebo

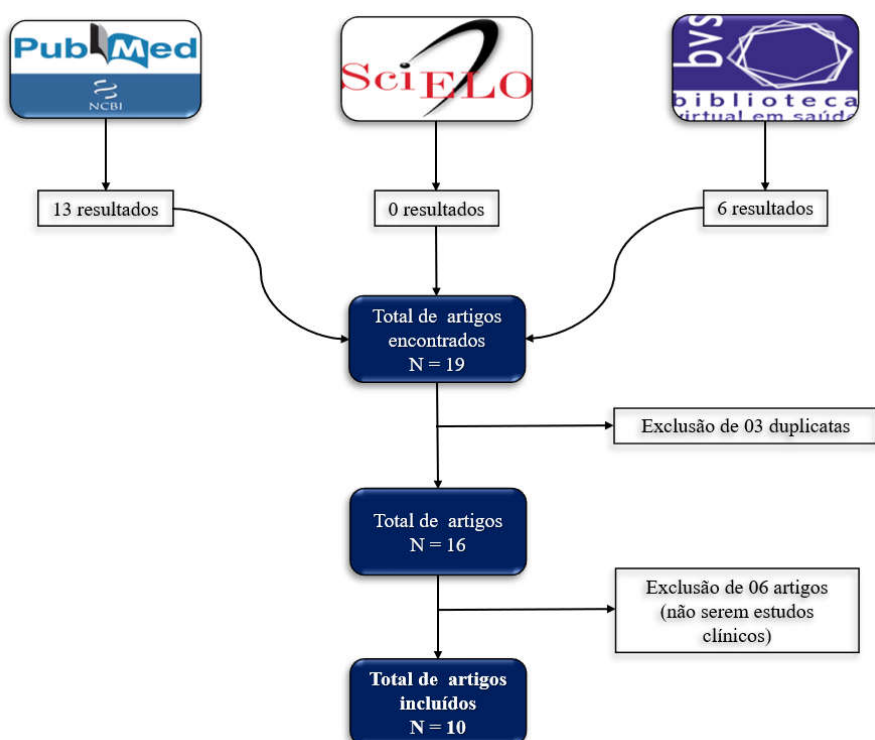


Figura 01. Diagrama com os critérios adotados para incluir os artigos nesta revisão

Quadro 01. Relação dos autores, desfecho e valor de *p* para contagens de UFC por volume de saliva

Autores	Desfecho	P valor
(Alexandria et al., 2019)	Não há diferença significativa ($p > 0,05$) na taxa do fluxo salivar ou nas contagens de UFC por mL de saliva entre os voluntários participantes. Nenhum dos tratamentos apresentou propriedades inibitórias contra estreptococos totais, <i>S. mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> , ou <i>Candida</i> spp. Em relação à presença de lesões de mancha branca, 20% dos blocos no grupo teste (TiF ₄), 25% no grupo Duraphat®, 66% no grupo placebo e 85,8% no grupo de controle negativo exibiram lesões de manchas brancas. A profundidade média da lesão foi menor nos grupos TiF ₄ e Duraphat®, quando comparados aos grupos controle, sendo as diferenças significativas ($p < 0,05$).	$p > 0,05$
(Freire et al., 2017)	Há diferenças significativas ($p = 0,004$) na contagem de UFC entre os grupos basal, Nano Fluoreto de Prata (NSP) e NaCl 0,9% (controle negativo) sendo as amostras tratadas com NSP com baixas contagens de UFC. Identificaram também diferenças significativas ($p = 0,004$) entre os valores na linha de base e Nano Fluoreto de Prata. A absorvância do biofilme dental após 24 horas da aplicação da Solução de NFP revelou diferenças significativas ($p = 0,0007$) entre contagens de UFC quando comparada à solução salina. Houve redução real no crescimento de <i>S. mutans</i> no esmalte tratado com o Nano Fluoreto de Prata.	$p = 0,004$ $p = 0,0007$
(Al-Batayneh; Al-Rai; Khader, 2020)	Houve redução significativa na contagem de <i>S. mutans</i> nos grupos tratados com flúor e combinação aos 3 meses, ($p < 0,05$) e aos 6 meses, ($p < 0,05$). A maior redução no número de crianças positivas para <i>S. mutans</i> ocorreu no grupo CPP-ACP, no entanto, não houve diferenças significativas no número de crianças positivas para <i>S. mutans</i> entre os grupos em todos os intervalos do estudo, ($p > 0,05$). Embora todos os agentes tenham sido eficazes, o CPP-ACP mostrou uma maior redução nas crianças positivas para <i>S. mutans</i> ao longo dos 6 meses de acompanhamento.	$p < 0,05$ $p < 0,05$ $p > 0,05$
(Neto et al., 2020)	Houve atividade antimicrobiana em todas as concentrações testadas do verniz dental de própolis vermelho brasileira. Nas duas diluições 1:10 e 1:100, comparando antes e depois do tratamento, os percentuais de redução de <i>S. mutans</i> obteve melhor desempenho na concentração de 1%; 2,5% e 10% ($p = 0,040$, $p = 0,044$ e $p = 0,016$ respectivamente).	$p = 0,040$ $p = 0,044$ $p = 0,016$
(Padminee et al., 2018)	As gomas CPP-ACP provaram serem mais eficazes em melhorar o pH quando comparadas com o xilitol, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,041$). O CPP-ACP é eficaz em reduzir os níveis de <i>S. mutans</i> na saliva, e esta redução foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,002$). CPP-ACP tem melhor capacidade do que o xilitol em controlar o pH da saliva. Ambas as gomas CPP-ACP e xilitol individualmente atuam reduzindo os níveis de <i>S. mutans</i> enquanto simultaneamente melhoram o pH e o tampão da saliva.	$p = 0,041$ $p = 0,002$
(Lipták et al., 2018)	Entre os grupos antes e após o tratamento como verniz houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) nos níveis de <i>S. mutans</i> e <i>Lactobacillus</i> a partir do segundo mês de acompanhamento. Diferença significativa ($p < 0,01$) foram identificadas na redução nos níveis de <i>S. mutans</i> no biofilme dos quadrantes avaliados ($11,17 \pm 1,93$ para $4,48 \pm 0,78$) quando comparados ao grupo placebo. Ao longo dos 6 meses do estudo, o número médio de novas lesões de mancha branca foi significativamente maior nos quadrantes de placebo ($1,13 \pm 1,50$) quando comparadas aos quadrantes do grupo que recebeu o tratamento ($0,06 \pm 1,60$) ($p < 0,01$).	$p < 0,01$
(Paek et al., 2018)	Após aplicação do verniz fluoretado identificou-se diferença significativa na redução do percentual do nível de <i>S. mutans</i> em crianças acompanhadas por 1 semana, 2 semanas, 1 mês e 3 meses quando comparadas com a contagem da linha de base (teste Qui-quadrado de Pearson; $p < 0,001$). O uso intensivo do verniz fluoretado reduziu significativamente os níveis de <i>S. mutans</i> , o protocolo de aplicação intensiva de flúor sozinho pode não ser suficiente para prevenir recidiva de cáries em crianças com alto risco de cárie de primeira infância.	$p < 0,001$
(Andrucioli et al., 2017)	A aplicação tópica do gel APF 1,23% não alterou a contagem de <i>S. mutans</i> na saliva e no biofilme dentário adjacente aos braquetes ortodônticos para ambos os grupos. O material utilizado para a colagem dos braquetes ortodônticos (RMGIC ou resina composta) não alterou as contagens de <i>S. mutans</i> na saliva ao longo do período de teste, e a contagem de <i>S. mutans</i> na saliva do biofilme dental adjacente aos braquetes colados com RMGIC praticamente não se alteraram.	$p = 0,09$
(Lipták et al., 2016)	Houve redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no nível de <i>S. mutans</i> do estudo linha de base quando comparado ao tratamento com os dois tipos de verniz após 12 semanas. Entretanto, entre os vernizes, não houve diferenças significativas nos períodos avaliados.	$p < 0,05$
(Flamee et al., 2015)	Em 2 anos de acompanhamento, diferenças significativas ($p < 0,05$) foram identificadas entre os níveis de <i>S. mutans</i> entre as crianças do grupo verniz com clorexidina comparado ao verniz com flúor. Porém o verniz fluoretado requer, aplicações menos frequentes e pode, portanto, ser mais viável para profissionais e pacientes.	$p < 0,05$

simples cego randomizado (Flamee et al., 2015). Foi utilizado um verniz com clorexidina/timol (teste) e um verniz fluoretado (controle). Após dois anos de acompanhamento, diferenças significativas ($p < 0,05$) foram observadas entre os níveis salivares de *S. mutans* entre os grupos teste e controle. Apesar dos resultados favoráveis os autores relatam que o verniz fluoretado exige aplicação menos frequente e pode ser mais viável para o profissional e para os pacientes. Entre os participantes deste estudo os autores não identificaram efeito adverso e afirmam que os vernizes foram bem tolerados pelos participantes. Ao considerar os parâmetros da avaliação de risco de viés (Carvalho; Silva; Grande, 2013; Higgins et al., 2019) há uma grande preocupação com o estudo de Flamee et al., (2015), tendo em vista o cegamento incompleto dos envolvidos no estudo. No parâmetro da avaliação de risco de viés (Carvalho; Silva; Grande, 2013; Higgins et al., 2019) há um alto risco, tendo em vista que quatro das sete dimensões foram classificadas como de risco incerto, o que compromete consideravelmente esta evidência.

A avaliação de segurança deve ser considerada como parte essencial de um ensaio clínico randomizado bem elaborado (Yin et al., 2020), todavia, entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática apenas o de Flamee et al., (2015) reporta ausência de efeitos adversos na população estudada. Outro ensaio clínico duplo cego randomizado (Lipták et al., 2016) avaliou a combinação de verniz a base de clorexidina a 0,34%, fluoreto de amônio a 0,27% e cloreto de cetilpiridina a 0,5% (grupo teste) e clorexidina a 1% e timol a 1% (controle). Os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas nos níveis salivares de *S. mutans* entre as crianças do grupo teste e controle. No entanto não houve diferença significativa no desempenho dos dois vernizes no período analisado quando comparada as contagens de UFC entre o grupo teste e controle. Estes resultados devem ser analisados com cautela, visto que apesar de ser classificado como de baixo risco de viés em mais de 70% dos parâmetros avaliados (figura 02), dois dos setes parâmetros classificados são de risco incerto.

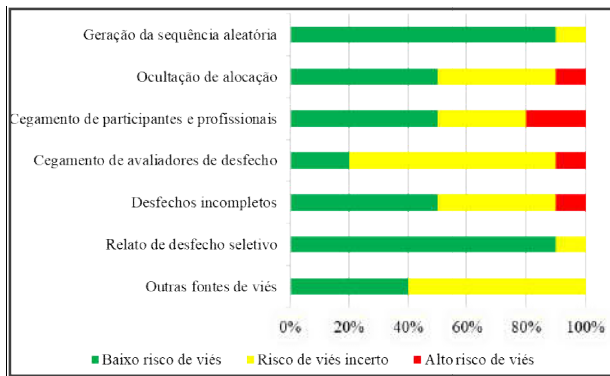


Figura 02. Níveis de risco e tipo de viés nos estudos clínicos

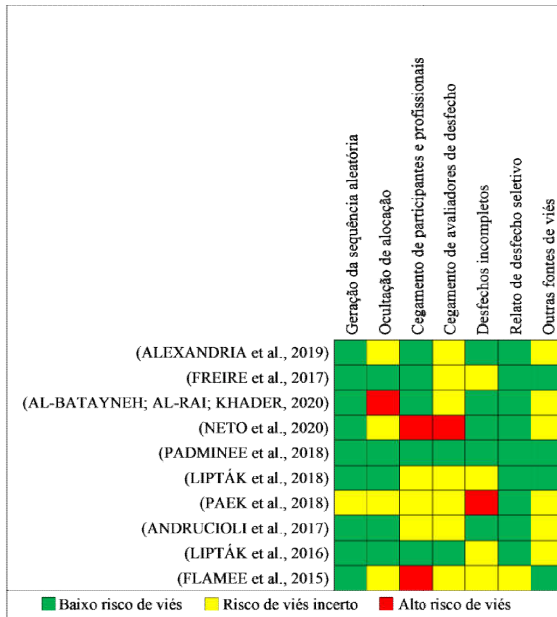


Figura 03. Sumário da análise do risco de viés dos estudos clínicos

Há mais de duas décadas são conhecidas as propriedades antimicrobianas de diversas espécies nativas conhecidas pela etnofarmacologia. Dentre elas a *Anacardium occidentale* (cajeiro), *Pterodon emarginatus* (sucupira), *Bixa orellana* (urucum), *Eugenia uniflora* (pitanga), *Psidium guajava* (goiabeira), *Ilex paraguariensis* (erva-mate), *Hymenaea courbaril* (jatobá), *Schinus terebinthifolia* (aroeira), *Genipa americana* (jenipapo), *Tabebuia avellanadae* (ipê-roxo) e a *Copaifera langsdorffii* (copaíba) (Rodrigues, 1996). Um ensaio clínico randomizado simples utilizou um verniz a base de extrato da *Copaifera langsdorffii* em concentrações de 1%, 2,5%, 5% e 10%. Em seguida, para cada concentração foi avaliado o número de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) de *S. mutans* por mL de saliva antes e depois da aplicação dos vernizes. As análises demonstraram redução significativa ($p < 0,05$) no número de UFC quando extratos da *Copaifera langsdorffii* foram empregados nas concentrações de 1% e 2,5% e 10% (Neto et al., 2020).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e prospectivo avaliou a eficácia de diferentes concentrações de nanofluoreto de prata (NSP) (teste) e NaCl 0,9% (controle) no crescimento de *S. mutans* no biofilme dental. Os resultados obtidos são promissores quanto à eficácia da atividade antimicrobiana do nanofluoreto de prata no crescimento de *S. mutans* no biofilme dental de crianças. Amostras de saliva de participantes do grupo teste revelaram contagens de UFC mais baixas quando comparada ao grupo controle, sendo as diferenças estatisticamente significativas. Este estudo foi categorizado como de baixo risco de viés em quase 100% dos parâmetros analisados (Freire et al., 2017). A atividade cariostática do diamino fluoreto de prata $Ag(NH_3)_2F$ é reconhecida há muitos anos (Nishino; Yoshida, 1969), em função de sua ação na formação de

biofilme dental (Mei et al., 2013). Entretanto, mesmo assim, o seu uso não tem sido incentivado por acarretar o escurecimento dental (Freire et al., 2017). Vale destacar que esse efeito adverso pode ser eliminado quando a prata é utilizada na forma de nanoparticulada. Um único estudo epidemiológico do tipo coorte foi incluído nesta revisão (Paek et al., 2018). Neste estudo, participantes com cárie foram incluídos em dois grupos, protocolo intensivo (uma semana, duas semanas, um mês e três meses) de aplicação de verniz fluoretado NaF a 5% (teste) e aplicação convencional (semestral) de verniz fluoretado NaF a 5% (controle). Os resultados obtidos mostraram diferença significativa ($p < 0,001$) na redução do percentual do nível de *S. mutans* em crianças do grupo teste (aplicação intensiva do verniz) quando comparadas ao grupo controle (aplicação semestral do verniz). Dois ensaios clínicos (Andrucioli et al., 2017; Alexandria et al., 2019), avaliaram respectivamente o efeito do flúor fosfato acidulado (FFA) na forma de gel e do verniz fluoreto de titânio (FT) na contagem de *S. mutans* salivares. Nos dois estudos a contagem de *S. mutans* salivares não demonstraram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,09$ e $p > 0,05$) ao comparar os grupos teste com o controle. O risco de viés nesses ensaios foi classificado como de baixo risco a risco incerto (tabela 02).

CONCLUSÃO

Essa revisão nos permitiu concluir que:

- O CPP-ACP utilizado na forma de goma de mascar foi mais eficaz que o xilitol no equilíbrio do pH da saliva e na redução dos níveis de *S. mutans*. Este estudo apresenta baixo risco de viés;
- O CPP-ACP na forma de mousse utilizado sozinho ou associado a fluoroterapia reduz *S. mutans* em crianças, tendo desempenho superior ao dentífrico fluoretado. Essa evidência deve ser avaliada com cautela pois nem todas as dimensões de risco de viés foram analisadas como de baixo risco.
- O verniz à base de clorexidina (1%) + timol (1%) tem melhor capacidade de reduzir níveis salivares de *S. mutans* e *Lactobacillus* spp., e novas lesões de mancha branca quando comparado com verniz placebo. Nenhuma das dimensões de risco de viés avaliadas para este estudo mostraram alto risco de viés.
- A combinação clorexidina (0,34%), fluoreto de amônio (0,27%), cloreto de cetilpiridina (0,5%) aplicada na forma de verniz foi eficaz em reduzir níveis salivares de *S. mutans*. Este estudo foi classificado com baixo risco em mais de 70% das dimensões avaliadas.
- O verniz do extrato da *Copaifera langsdorffii* nas concentrações 1% e 2,5% e 10% reduziu os níveis salivares de *S. mutans*. Não é possível garantir a sua eficácia pois o estudo apresentou duas dimensões avaliadas com alto risco de viés.
- Um estudo de baixo risco de viés em mais de 70% das dimensões demonstrou que a solução de nano fluoreto de prata reduziu de forma significativa as contagens de UFC;
- O verniz foi a forma farmacêutica mais utilizada pelos estudos rastreados por essa revisão;
- Compostos fluoretados são os princípios ativos com efeito cariostático mais estudados;
- A realização de estudos clínicos com maior controle do risco de viés, utilizando cariostáticos à base de compostos fluoretados e não fluoretados devem ser realizados a fim de reforçar as atuais evidências científicas analisadas por esta revisão.

REFERÊNCIAS

- Al-Batayneh, O. B., Al-Rai, S. A., e Khader, Y. S. 2020. Effect of CPP-ACP on Streptococcus mutans in saliva of high caries-risk preschool children: a randomized clinical trial. European Archives of Paediatric Dentistry. Official Journal of the

- European Academy of Paediatric Dentistry, v. 21, n. 3, p. 339–346, jun.
- Alexandria, A. K. *et al.* 2019. Effect of TiF4 varnish on microbiological changes and caries prevention: in situ and in vivo models. *Clinical Oral Investigations*, v. 23, n. 6, p. 2583–2591, 1 jun.
- Andrucio, M. C. D. *et al.* 2017. Influence of resin-modified glass ionomer and topical fluoride on levels of Streptococcus mutans in saliva and biofilm adjacent to metallic brackets. *Journal of applied oral science: revista FOB*, v. 25, n. 2, p. 196–202, abr.
- Brambilla, E. *et al.* 1998. Caries Prevention During Pregnancy: Results Of A 30-Month Study. *The Journal of the American Dental Association*, v. 129, n. 7, p. 871–877, 1 jul.
- Camacho M.E.I. *et al.* 2009. Relationship between severe early childhood caries, mother's oral health and mutans streptococci in a lowincome group: changes from 1996 to 2007. *J Clin Ped Dent*, 33:241-6
- Carvalho, A. P. V., Silva, V., e Grande, A. J. 2013. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*, v. 18, p. 38–44, 1 jan.
- De Oliveira, M. A. P, e Parente, R. C. M. 2010. Entendendo ensaios clínicos randomizados. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*, v. 3, n. 4, p. 176-180.
- Ditterich, R. G. *et al.* 2006. Diamino fluoreto de prata: uma revisão de literatura. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 12, n. 2.
- Flamee, S. *et al.* 2015. Effect of a chlorhexidine/thymol and a fluoride varnish on caries development in erupting permanent molars: a comparative study. *European Archives of Paediatric Dentistry: Official Journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, v. 16, n. 6, p. 449–454, dez.
- Freire, P. L. *et al.* 2017. AgNPs: The New Allies Against S. Mutans Biofilm - A Pilot Clinical Trial and Microbiological Assay. *Braz. dent. j.*, p. 417–422.
- Higgins, J. P. T. *et al.* 2019. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [s.l.] John Wiley & Sons.
- Lagerweij M.D, e Ten Cate J.M. 2002. Remineralization of enamel lesions with daily applications of a high-concentration fluoride gel and a fluoridated toothpaste: An in situ study. *Caries Res*. 36: 270–274. PMID: 12218276
- Lipták, L. *et al.* 2016. The effect of a chlorhexidine-fluoride varnish on mutans streptococci counts and laser fluorescence readings in occlusal fissures of permanent teeth: A split-mouth study. *Quintessence International Berlin, Germany*: 1985, v. 47, n. 9, p. 767–773.
- Lipták, L. *et al.* 2018. Alterações microbiológicas e efeito preventivo da cárie de um verniz inovador contendo clorexidina em pacientes ortodônticos. *Pesquisa de cárie*, v. 52, n. 4, pág. 272-278.
- Loesche, W. J. 1986. Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiological Reviews*, v. 50, n. 4, p. 353–380, dez.
- Long, E. R., e Ferebee, S. H. 1950. A Controlled Investigation of Streptomycin Treatment in Pulmonary Tuberculosis. *Public Health Reports 1896-1970*, v. 65, n. 44, p. 1421–1451.
- Mattos-Graner R.O., *et al.* 1998. Prevalência de estreptococos do grupo mutans em crianças de 12 a 31 meses de idade e sua associação com a frequência e severidade de cárie dental. *Rev Odontol Univ São Paulo*, 124:309-14
- Mei, M. L. *et al.* 2013. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 12, n. 1, p. 4, 26 fev.
- Nascimento G.P., *et al.* 2017. Quantificação de Streptococcus mutans em amostras de saliva de pacientes com cavidades cariosas. *Braz. J. Surg. Clin. Res. Vol.19*, n.3, pp.23-26.
- Narvai, P. C. 2000. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 5, p. 381–392.
- Neto, E. M. R. *et al.* 2020. Dose-response Evaluation of Propolis Dental Varnish in Children: A Randomized Control Study. *Recent Patents on Biotechnology*, v. 14, n. 1, p. 41–48.
- Nishino, M, e Yoshida, S. 1969. Clinical effects of diamine silver fluoride on caries and on pulp of deciduous teeth. *Jpn J Pedodont*, 7:55-59
- Noce, E. *et al.* 2008. Aquisição de Estreptococos Mutans e Desenvolvimento de Cárie Dental em Primogênitos. *Pesquisa brasileira em odontopediatria e clinica integrada*, v. 8, n. 2, p. 239–244, 1 jan.
- Pacheco, R. L. *et al.* 2018. PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. *Estudo descritivo*. p. 4.
- Padminee, K. *et al.* 2018. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and xylitol chewing gums on salivary pH, buffer capacity, and Streptococcus mutans levels: An interventional study. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, v. 29, n. 5, p. 616–621, out.
- Paek, A. E. *et al.* 2018. Caries outcome following an intensive fluoride varnish treatment regimen for children at high risk for early childhood caries. *International Journal of Paediatric Dentistry*, v. 28, n. 3, p. 291–299, maio.
- Petersen, e Ogawa. 2016. Editorial - Prevention of dental caries through the use of fluoride – the WHO approach. *Community Dental Health*, n. 33, p. 66–68, 1 jun.
- Pinheiro, J. C. *et al.* 2020. A utilização do gel de flúor-fosfato acidulado 1,23% como fluoroterapia tópica na prevenção da cárie dentária. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 14, n. 18, 17 nov.
- Rethman, M. P. *et al.* 2011. Nonfluoride caries-preventive agents: Executive summary of evidence-based clinical recommendations. *The Journal of the American Dental Association*, v. 142, n. 9, p. 1065–1071, 1 set.
- Santos, C. M. DA C., Pimenta, C. A. De M., e Nobre, M. R. C. 2007. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun.
- Souza, M. T. De, Silva, M. D. DA, e Carvalho, R. De. 2010. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein São Paulo*, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar.
- Thenisch NL, *et al.* 2006. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk? A systematic review. *Caries Res*, 40:366-74.
- Yin, I. X. *et al.* 2020. Use of Silver Nanomaterials for Caries Prevention: A Concise Review. *International Journal of Nanomedicine*, v. 15, p. 3181–3191.
- Young, S. K. 2002. Evidence-based management: a literature review. *Journal of Nursing Management*, v. 10, n. 3, p. 145–151.
- Wang, Yu *et al.* 2017. Effect of non-fluoride agents on the prevention of dental caries in primary dentition: A systematic review. *PloSone*, v. 12, n. 8, p. e0182221.
- WHO. World Health Organization. 2016. *Global Oral Health Data Bank*. Geneva: WHO.
