

## ALIMENTOS FUNCIONAIS NA CÁRIE DENTAL

## FUNCTIONAL FOODS IN DENTAL CARIES

Julia das Neves Rodrigues Ferreira<sup>1</sup>, Priscila Luiza Mello<sup>2</sup>, Luiz Eduardo Nunes Ferreira<sup>3</sup>

e111

## RESUMO

A cárie dental é uma doença multifatorial resultante da interação entre microrganismos, carboidratos ingeridos na dieta e a superfície dental, o que leva ao acúmulo de biofilme. A presença desses microrganismos promove a desmineralização do dente, podendo evoluir para abscessos além de causar dor e consequente comprometimento da qualidade de vida. No controle da cárie dental destaca-se o uso do flúor e clorexidina, porém muitos agentes naturais têm sido testados como alternativas, dentre os quais podemos destacar alguns alimentos funcionais, que além de promover a nutrição básica também propiciam benefícios a saúde. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* utilizando frutas e seus metabólitos, além de outros componentes da alimentação humana como o chá, têm demonstrado importante potencial anti-cariogênico a ser explorado. Estes alimentos e seus metabólitos promovem benefícios a saúde oral agindo principalmente sobre a inibição do crescimento de bactérias cariogênicas, inibição da adesão bacteriana, redução da produção de açúcares insolúveis e inibição das GTFs. Muitos destes efeitos exercidos sobre *S. mutans* e outras bactérias cariogênicas tem sido atribuído a presença de polifenóis e ácidos orgânicos. Todavia, apesar dos resultados promissores obtidos nas pesquisas laboratoriais, a transposição para humanos tem encontrado muita dificuldade. A complexidade do ambiente oral humano, a forma de preparação das soluções e o tempo de contato dos agentes anti-cariogênicos com biofilmes orais ainda são desafios a serem superados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alimentos funcionais. Cárie dental. Polifenóis. Biofilme.

## ABSTRACT

*Dental caries is a multifactorial disease resulting from the interaction between microorganisms, carbohydrates ingested in the diet and the dental surface, which leads to the accumulation of biofilm. The presence of these microorganisms promotes tooth demineralization, and may evolve to abscesses besides causing pain and consequent impairment of quality of life. In the control of dental caries, the use of fluoride and chlorhexidine stands out, but many natural agents have been tested as alternatives, among which we can highlight some functional foods, which in addition to promoting basic nutrition also provide health benefits. In vitro and in vivo research using fruits and their metabolites, in addition to other components of human food such as tea, have demonstrated important anti-cariogenic potential to be explored. These foods and their metabolites promote oral health benefits by acting primarily on inhibiting the growth of cariogenesis bacteria, inhibiting bacterial adhesion, reducing the production of insoluble sugars and inhibiting GTFs. Many of these effects exerted on *S. mutans* and other cariogenic bacteria have been attributed to the presence of polyphenols and organic acids. However, despite the promising results obtained in laboratory research, transposition to humans has encountered great difficulty. The complexity of the human oral environment, the way solutions are prepared and the contact time of anti-cariogenic agents with oral biofilms are still challenges to be overcome.*

**KEYWORDS:** Functional foods. Dental caries. Polyphenols. Biofilm.

<sup>1</sup> Laboratório de Inflamação e Imunologia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Inflamação e Imunologia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil

<sup>3</sup> Laboratório de Inflamação e Imunologia, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil. Professor no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universitas Veritas Universidade Guarulhos (UNG). Atua como professor em diversos cursos de Graduação nas áreas da Saúde e Biológicas.

## INTRODUÇÃO

A cárie dental representa um grande problema de saúde coletiva bucal (Dinelli *et al.*, 2000; Oliveira *et al.*, 2006), tanto no Brasil (Dantas *et al.*, 2000; Brasil, 1988, 1996) como na maior parte do mundo (Loretto *et al.*, 2000; Martins *et al.*, 1999; Weyne, 1997). Esses achados são confirmados pelos resultados do último Saúde Bucal (SB) Brasil (Brasil, 2010), que mostram que, apesar de uma melhoria no estado de saúde bucal dos brasileiros, a cárie continua sendo o principal problema de saúde bucal que os acomete.

Essa infecção multifatorial é causada pelo acúmulo de biofilme na superfície do dente e assim como outras doenças bucais, não representa uma ameaça à vida, mas pode afetar a qualidade de vida de muitos indivíduos, uma vez que pode causar dor e vir acompanhada de limitações funcionais e sociais (Keyes, 1962; Socransky, 1972; Marsh, 2003). A cárie dentária, se não tratada inicialmente pode levar a uma condição de dor podendo ter consequências na alimentação, tanto na qualidade como na quantidade, e pode também acometer a saúde em outros aspectos como, fonação, deglutição e mastigação (Chaves *et al.*, 2001).

O não tratamento pode progredir para a formação de abscessos, onde a ocorrência na dentição decídua pode afetar o desenvolvimento da dentição permanente, porém o aspecto mais preocupante relacionado à formação de abscessos é o risco de ocorrer uma septicemia (Billings, 1996). Dessa maneira, torna-se importante avaliar o impacto da cárie na qualidade de vida de uma criança, uma vez que reflete a autopercepção sobre a saúde e as consequências da saúde bucal na sua vida (Low & Tan 1999; Ribeiro *et al.*, 2004).

## DESENVOLVIMENTO DA CÁRIE

A cárie é o resultado de uma interação entre microrganismos (biofilme), fatores da dieta e sua fermentação sobre o dente, caracterizada pelo acúmulo de biofilme na superfície dental (Marsh, 2003), relacionado a um consumo frequente de carboidratos fermentáveis (Bowen *et al.*, 1980) que possibilitam um aumento no crescimento de bactérias cariogênicas, altamente eficientes na conversão de carboidratos a ácidos orgânicos, que têm a capacidade de desmineralizar o esmalte do dente (Lemos & Burne, 2008). Quando ocorrem alterações no pH da matriz do biofilme, causados pela dieta, microrganismos ou fluxo e/ou componentes salivares há um desequilíbrio entre o biofilme e o hospedeiro o que leva ao aparecimento de doenças como a cárie, cujo principal agente etiológico é o *Streptococcus mutans*.

Pela teoria da “placa específica” certos tipos de placas bacterianas (ou biofilmes bacterianos) são consideradas odontopatogênicas, pois são colonizadas por bactérias capazes de determinar uma quantidade mensurável de cárie dentária. Estas espécies odontopatogênicas incluem *S. mutans* e *Lactobacillus* que são responsáveis por boa parte das lesões de cárie,

embora seja possível a ocorrência de placa sem que haja doença, significando a presença de placa não dominada pelos organismos odontopatógenos (Marinho & Pereira, 1998).

Segundo Koo *et al.* (2002) a placa dental é formada principalmente em dois estágios: adesão inicial reversível de várias bactérias orais na superfície do dente, seguido pelos dependentes de sucrose onde pela atividade das glicosiltransferases (GTFs) sintetizam camadas de glucanos insolúveis, onde ocorre uma firme e irreversível adesão do *S. mutans*.

Os microrganismos considerados cariogênicos são capazes de se aderir à superfície dental e causar a sua desmineralização produzindo ácidos orgânicos fracos a partir da sacarose (acidogênicos) e manterem o seu metabolismo mesmo em pHs baixos (acidúricos), formam polissacarídeos intra e extracelulares de reserva e extracelulares insolúveis, que são responsáveis pela adesividade da placa bacteriana (Yoshizumi *et al.*, 2007; Loesche, 1986; Macpherson *et al.*, 1992). Os dentes também variam em susceptibilidade a caries de acordo com a composição, morfologia, locação e posição, a qual pode promover a retenção da placa (Loveren *et al.*, 2012).

Dessa forma, a virulência de *S. mutans* está diretamente relacionada com a sua habilidade de: 1) formar biofilme que adere na superfície do dente; 2) produzir grandes quantidades de ácidos orgânicos a partir de carboidratos ingeridos na dieta do hospedeiro (acidogenicidade), e 3) tolerar o estresse ambiental, principalmente pela sobrevivência em meio ácido (aciduricidade) (Quivey *et al.*, 2000; Bowen, 2002; Lemos *et al.*, 2005).

## TRATAMENTO DA CÁRIE

Sabe-se que existem muitas maneiras para tentar prevenir e controlar a cárie dental, com especial destaque ao uso do flúor e da clorexidina e à associação de ambas (Souza, 2002), mas apesar disso a cárie continua sendo dentro da odontologia a doença de maior prevalência.

Atualmente o antisséptico sintético clorexidina é geralmente aceito como agente mais eficiente para a prevenção ou tratamento de doenças orais. Porém, o uso rotineiro de clorexidina não é recomendado devido aos seus efeitos colaterais locais, particularmente manchas nos dentes e formação de cálculos (Sköld-Larsson *et al.*, 2004; Charles *et al.*, 2004; Paraskevas, 2005). Muitas pesquisas têm sido desenvolvidas visando detectar novos agentes naturais capazes de reduzir ou prevenir cáries como uma forma alternativa aos tratamentos convencionais (Gazzani *et al.*, 2012) e dentre os produtos naturais destacamos extrato de plantas, óleos essenciais e a própolis (Duarte *et al.*, 2006; Galvão *et al.*, 2012; Groppo *et al.* 2002).

Recentemente o surgimento de resistência dos patógenos aos agentes antibacterianos convencionais e a necessidade de desenvolver novas estratégias para o controle de doenças infecciosas levou a uma intensa pesquisa sobre produtos naturais capazes de agir como agentes antimicrobianos. Essas pesquisas têm levado a descobertas de novos compostos presentes em diversos vegetais e fungos, capazes de agir por diferentes mecanismos contra os principais agentes causadores de doenças orais (Ooshima *et al.*, 1998; Hamilton-Miller, 2001).

Diante disso, novas tendências para o controle de doenças orais, como a cárie dental, devem levar em consideração a importância do equilíbrio entre patógenos e comensais, sendo importante o desenvolvimento de alternativas que promovam a inibição desses patógenos, modulando o balanço da microbiota. Dentre estas novas tendências, a utilização de produtos probióticos com ação oral é uma alternativa promissora uma vez que pode-se comprovar os benefícios destes à saúde de um modo geral (Favaro-Trindade *et al.*, 2011).

## ALIMENTOS FUNCIONAIS

Durante as últimas décadas, uma relação entre dieta e saúde tem sido apontada através das descobertas de um grande número de investigações epidemiológicas. Através dessas descobertas, atualmente, alimentos não são mais considerados somente pelo seu valor nutritivo, mas também pelos seus potenciais efeitos positivos em prevenir e proteger contra diversas doenças. Na odontologia está bem estabelecido que a prática de colocar flúor na água, o sal e o leite são capazes de prevenir caries dentais. O uso de outros alimentos para promover benefícios a saúde oral tem se mostrado promissor a medida que as pesquisas avançam (Daglia *et al.*, 2011; Loveren *et al.*, 2012).

A International Food Information Council (IFIC) definiu alimentos funcionais como: “alimentos que promovem um benefício a saúde além da nutrição básica”. Desta forma, os alimentos ou componentes de alimentos que produzem efeitos benéficos peculiares a saúde humana, além da nutrição básica, é definida como alimentos funcionais (Daglia *et al.*, 2011).

## POLIFENÓIS

Os benefícios dos polifenóis presentes na dieta para a saúde têm chamado a atenção dos nutricionistas nos últimos anos. Os polifenóis têm apresentado ação antioxidante, anticâncer e anti-inflamatória, além da prevenção de doenças cardiovasculares através da inibição da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (Scalbert *et al.*, 2005; Block *et al.*, 1992; Marrugat *et al.*, 2004; Ruf, 2003).

Frutas comestíveis são uma rica fonte de polifenóis como os ácidos fenólicos e flavonóides (Yanagida *et al.*, 2000). Nas últimas décadas muitos estudos sobre os efeitos anticariogênicos dos extratos de polifenóis de diferentes plantas tem sido reportados (Ito *et al.*, 1984; Kakiuchi *et al.*, 1986; Sawamura *et al.*, 1992; Tagashira *et al.*, 1997; Mitsunaga & Abe, 1997), o qual pode estar relacionado a suas atividades antioxidantes (Loveren *et al.*, 2012).

Extrato de plantas contendo altos níveis de polifenóis inibem o crescimento de *S. mutans* e outras bactérias. A inibição do *S. mutans* ocorre na presença de glicose e sucrose, dois dos principais componentes usados em alimentos. A produção de ácidos e adesão de *S. mutans* também é reduzida na presença dos polifenóis (Smullen *et al.*, 2006). Estes compostos formam complexos com proteínas e polissacarídeos (Haslan *et al.*, 1996), sendo provável que polifenóis polimerizados se liguem a componentes da superfície celular, ao invés de penetrar nas células,

inibindo enzimas extracelulares ou enzimas de adesão celular. Polifenóis também se ligam a íons metálicos e a redução dos íons de metal por complexação com polifenóis podem inibir o crescimento celular. Os grandes polímeros de procyanidin podem apresentar mais locais para quelação de metais, resultando em uma maior atividade de inibição de crescimento (Scalbert, 1991; Smullen *et al.* 2006).

Outras substâncias identificadas com atividade antimicrobiana contra patógenos orais são o ácido oleanólico, oleanolic aldehyde, linoleic acid, betulinic acid, 5 (hydroxymetyl) 2-furfural, rutin, beta-sitosterol e beta-sitosterol glucoside (Loveren *et al.*, 2012).

## MAÇÃ

O consumo de maçã tem sido relacionado a uma boa saúde dental (Bibby, 1983). Efeitos inibitórios de polifenóis da maçã sobre a síntese dos glucanos insolúveis em água pela glicosiltransferase dos *Streptococcus* do grupo mutans e sobre a aderência das células bacterianas foram demonstrados em estudos in vitro (Gazzani *et al.*, 2012). Polifenóis presentes no extrato da maçã, assim como taninos condensados, marcadamente inibiram a síntese de glucanos insolúveis por *S. sobrinus* e *S. mutans* in vitro. Polifenóis extraídos de maçãs imaturas inibiram a atividade da GTF bacteriana, assim como a aderência e crescimento de bactérias cariogênicas (Yanagida *et al.*, 2000).

## VINHO E UVAS

Uvas são uma das mais amplas e economicamente importantes culturas de frutas, sendo principalmente utilizados para fazer vinho (Mazza *et al.*, 1993). As uvas de vinho são um rico recurso de polifenóis com potencial bioativo, caracterizando-se por poder apresentar compostos como flavonóides, antocianinas, proantocianidinas, catechins e outros compostos fenólicos (Kammerer *et al.*, 2004). No entanto, as principais atividades antimicrobianas do vinho se não se devem à presença de polifenóis, mas sim de ácidos orgânicos de baixo peso molecular que normalmente ocorrem nas uvas ou formados durante o processo de fermentação malolactic (Daglia *et al.*, 2007).

A inibição do *S. mutans* sucrose-dependente, adesão do *S. mutans* a hidroxiapatita sucrose independente e formação do biofilme, assim como um aumento no desprendimento do biofilme da superfície de hidroxiapatita foram detectados quando testado o vinho tinto desalcolizado. A atividade inibitória foi associada as proanthocyanidins e, em menor grau, aos pigmentos vermelhos (Daglia, *et al.*, 2010).

Timothe *et al.* (2007) testou extratos fenólicos extraídos de diversas variedades de uvas, sobre vários fatores de virulência de *S. mutans*. Apesar dos extratos de uva apresentarem concentrações diferentes de polifenóis, todos os tipos de uvas testadas foram capazes de inibir as GTFs do *S. mutans*, sendo esta uma importante enzima envolvida na produção de polissacarídeos extracelulares e no crescimento do biofilme (Signoretto *et al.*, 2012). Desta forma estes extratos polifenólicos abrigam compostos que podem ser úteis para controle do biofilme, porém não

exercem efeitos sobre a viabilidade bacteriana, onde os efeitos antibacterianos parecem estar mais relacionados a presença de ácidos orgânicos (Daglia *et al.*, 2007).

As uvas-passa também contêm diversos fitoquímicos com propriedades sobre patógenos orais. Wu (2009) verificou os efeitos de diversos compostos extraídos de uvas passas obtidas de *Vitis vinífera* L. (Vitacea), contra *P. gingivalis* e *S. mutans*. O oleanolic acid, oleanolic aldehyde e 5-(hydroxymethyl)-2-furfural exerceram atividade contra *P. gingivalis*. Esses compostos juntamente com o rutin, foram efetivos contra *S. mutans*.

O extrato da semente da uva mostrou-se capaz de contribuir positivamente, prevenindo os processos de desmineralização ou auxiliando na remineralização em lesões de cariei radicular, podendo ser um potencial adjuvante ou uma alternativa para o flúor no tratamento das cáries radiculares durante a terapia invasiva mínima (Wu *et al.*, 2009).

### NOZ-MOSCADA

*Myristica fragrans* (Myristicaceae), comumente conhecida como noz-moscada, é comumente empregada como tempero em várias partes do mundo. Na medicina popular tem aplicação como remédio contra gases, hipolipidêmico, antitrombótica, contra agregação plaquetária, antifúngico, afrodisíaco, calmante, anti-ulcerogêncio, antitumoral e atividade anti-inflamatória (Morita *et al.*, 2003; Sonavane *et al.*, 2002; Capasso *et al.*, 2000; Park *et al.*, 1998; Ozaki *et al.*, 1989).

O arilo de *M. fragrans* demonstrou atividade anticariogêncio contra *S. mutans* (Hattori *et al.*, 1986). Já o composto isolado de *M. fragrans*, macelignan, demonstrou uma forte atividade antibacteriana contra os *Streptococcus* e *Lactobacillus* spp., podendo efetivamente bloquear a formação de cáries dentais através da prevenção da formação de biofilme e redução do pH. O fato da noz-moscada ser há muito tempo utilizada na alimentação, sendo considerado um alimento seguro, torna possível uma futura aplicação como um novo agente natural na prevenção de cáries dentais, podendo ser empregado como um alimento funcional ou na formulação de novos produtos para a saúde bucal (Chung *et al.*, 2003).

### CHÁ

O chá é uma infusão aquosa das folhas secas da planta *Camellia sinensis* L. (família Theaceae), este é classificado de acordo com o processo de manufatura, apresentando três principais tipos: chá verde não fermentado, chá oolong semi-fermentado e o chá preto fermentado. Acredita-se que o uso de *C. sinensis* tem origem a 4.000 anos atrás, sendo atualmente uma das bebidas mais consumidas no mundo. Além disso, é considerado uma bebida segura pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos (Wu & Wei, 2002).

O chá corresponde a uma rica fonte de polifenóis e seus níveis variam de acordo com a forma de processamento (Astill *et al.*, 2001). Polifenóis do chá claramente inibem o crescimento de bactérias cariogêncio e a produção dos glucanos insolúveis pela GTFs. O chá verde apresenta uma maior concentração de polifenóis monoméricos como as epicatechin, epicatechin



gallate e epigallocatechin. Durante o processo de fermentação ocorre a oxidação das catechins, levando a formação de polifenóis oligoméricos, estando presentes principalmente no chá preto (Yam *et al.*, 1997). Estudos demonstraram que o epigallocatechin gallate (EGCg) das folhas do chá e alguns polímeros oxidados produzidos pela fermentação são os principais inibidores da GTF (Yanagida *et al.*, 2000).

Testes *in vitro* utilizando o extrato bruto das folhas de chá verde foram capazes de causar uma significativa inibição na aderência de *S. mutans* em hidroxiapatita, além de inibir a atividade da GTF. Nos testes *in vivo*, o extrato foi capaz de reduzir a formação de cáries em ratos (Otake *et al.*, 1991) e em humanos com o uso de enxaguatórios bucais (Ferrazzano *et al.*, 2011).

O efeito inibitório do extrato do chá oolong sobre as propriedades da cárie induzidas por *S. mutans* foi examinado *in vitro*. Esse extrato foi capaz de reduzir a taxa de produção de ácidos pelo *S. mutans*, além de diminuir a taxa de crescimento desta bactéria. Por outro lado, os produtos deste chá semi-fermentado reduziram a hidrofobicidade da superfície celular em várias espécies de *Streptococcus* (Matsumoto *et al.*, 1999).

Polifenóis isolados do chá semi-fermentado (oolong) apresentaram uma forte ação inibitória sobre a atividade da GTF de *S. sobrinus*. Muitos dos polifenóis não foram encontrados no chá verde, onde a formação destes pode estar relacionado ao processo de fermentação (Nakahara *et al.*, 1993). Frações do chá oolong livre de catechin monoméricas demonstraram uma significativa inibição na síntese de glucanos insolúveis via GTFs. Testes *in vivo* também reduziram significativamente o índice de cáries e seus escores (Ooshima *et al.*, 1993; Ooshima *et al.*, 1998). Matsumoto *et al.* (2003) verificou que frações específicas de polifenóis poliméricos presentes no chá semi-fermentado prejudica a síntese de glucanos pela inibição não competitiva, inibindo a região domínio de ligação do glucano a enzima.

Com relação ao chá preto, um estudo verificou a ação do extrato bruto deste chá sobre a formação de cáries em hamsters quando submetidos a uma dieta regular ou cariogênica. O consumo de chá preto foi capaz de reduzir a formação de cáries mesmo na presença de açúcares na dieta (Linke & LeGeros, 2003).

Outros experimentos também demonstraram a inibição da atividade da amilase salivar pelos extratos feitos a partir dos chás. Este efeito sobre a amilase salivar também pode contribuir para uma significativa redução da cariogenicidade presente nos alimentos que contém amido (Kashket & Paolino, 1988).

## LIMITAÇÕES

Muitos dos estudos relatam a atividade anticárie por ensaios utilizando *S. mutans* em estado planctônico através dos testes de determinação da concentração inibitória mínima (MIC) e concentração bactericida mínima (MBC). É importante ressaltar que tais experimentos são conduzidos a fim de se detectar a sensibilidade do micro-organismo ao agente testado, levando em conta a condição estática do teste e o tempo de contato entre o agente e a bactéria em uma

condição que não é encontrada naturalmente no ambiente bucal (Simões, 2011). Modelos experimentais utilizando biofilme monoespécie tentam criar uma situação semelhante ao ambiente bucal por incorporar elementos encontrados no biofilme cariogênico, como por exemplo, a matriz rica em polissacarídeos. Apesar disso, como avalia a ação sobre um único micro-organismo, a resposta em um ambiente colonizado por outras espécies e a presença de outros fatores, como por exemplo, enzimas do hospedeiro, poderia alterar o resultado esperado em uma aplicação *in situ* ou *in vivo*. Além disso, na maioria dos casos, alimentos e bebidas consumidos tem um tempo curto de contato entre os tecidos orais, o que deve ser levado em consideração durante o delineamento dos estudos (Gazzani *et al.*, 2012).

Em estágios mais avançados sobre o conhecimento da atividade anticárie de certos produtos, estudos envolvendo a formação de cárie em animais, ou avaliação da atividade *in situ* trariam uma resposta mais próxima do acurada do real potencial uso de um produto no combate a cárie. Após esta etapa, os estudos clínicos – ainda escassos – são os responsáveis por confirmar a possibilidade de se manter o investimento em um produto de fato efetivo e seguro no combate a cárie (Jeon *et al.*, 2011). Talvez pela complexidade que exigem para serem bem conduzidos além de ser naturalmente mais dispendioso seriam entraves para a sua realização com mais frequência, sendo que a descrição de eficácia se limita apenas a relatos empíricos.

## CONCLUSÃO

Muitos alimentos e seus compostos têm apresentado potencial para ser empregado como alimentos funcionais com atividade antimicrobiana ou na formulação de produtos voltados para a saúde oral. Produtos naturais e outros alimentos compõem uma larga fonte de recursos a serem explorado (Jeon *et al.*, 2011). No entanto, muitos estudos realizados *in vitro* ou *in vivo* em animais tem tido dificuldades para transpor para humanos devido a inúmeros fatores. Dessa maneira, existe um incentivo na busca por metodologias que possam fornecer resultados que demonstrem o real potencial deste grupo de produtos com reconhecida atividade anticárie.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Astill C, Birch MR, Dacombe C, Humphrey PG, Martin PT: Factors affecting the caffeine and polyphenol contents of black and green tea infusions. J Agric Food Chem 2001; 49: 5340–5347.
- 2 Bibby BG. Fruits and vegetables and dental caries. Clin. Prev. Dent. 1983, 5, 3-11.
- 3 Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992;18(1):1.



- 4 Bowen WH, Amsbaugh SM, Monell-Torrens S, Brunelle J, Kuzmiak-Jones H, Cole MF. A method to assess cariogenic potential of foodstuffs. *Journal of the American Dental Association*, vol. 100, no. 5, pp. 677–681, 1980.
- 5 Bowen WH. Do we need to be concerned about dental caries in the coming millennium? *J Am Dent Assoc*. 2002; 133: 1405–7.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Levantamento Epidemiológico em Saúde Bucal - Cárie Dental 1996. Brasília: Ministério da Saúde; 1996 [acesso 2009 Jun 6]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Saúde Bucal. Fundação Serviços de Saúde Pública. Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana, 1986. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1988.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2010 – Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Primeiros Resultados. Brasília; 2011.
- 9 Capasso R, Pinto L, Vuotto ML, Di Carlo G, 2000. Preventive effect of eugenol on PAF and ethanol-induced gastric mucosal damage. *Fitoterapia*, 71 (Suppl. 1), S131–S137.
- 10 Charles CH, Mostler KM, Bartels LL, Mankodi SM. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2004; 31(10): 878-84.
- 11 Chaves HCB, Freitas RL, Colares V. Perfil psicossocial dos responsáveis por pré-escolares portadores de cárie de mamadeira da cidade de Recife. *In: Anais da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco*. Recife. UFPE; 2001. P. 31-7.
- 12 Chung JY, Choo JH, Lee MH, Hwang JK. Anticariogenic activity of macelignan isolated from *Myristica fragrans* (nutmeg) against *Streptococcus mutans*. *Phytomedicine*. 2003; 13(4): 261-6.
- 13 Daglia M, Papetti A, Grisoli P, Aceti C, Dacarro C, Gazzani G. Antibacterial activity of red and white wine against oral streptococci. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007; 55 (13): 5038–5042.
- 14 Daglia M, Stauder M, Papetti A, Signoretto C, Giusto G, Canepari P, Pruzzo C, Gazzani G: Isolation of red wine components with anti-adhesion and anti-biofilm activity against *Streptococcus mutans*. *Food Chem* 2010, 119:1182-1188.
- 15 Daglia M, Papetti A, Mascherpa D, Grisoli P, Giusto G, Lingström P, Pratten J, Signoretto C, Spratt DA, Wilson M, Zaura E, Gazzani G. Plant and fungal food components with potential activity on the development of microbial oral diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 27: 45-78.
- 16 Dantas S, Oliveira AGRC, Frazão P, Ely HC, Araújo IC, Pattussi MP. Como está o sorriso do Brasil? *Rev ABO Nac*. 2000; 8(3): 134-5.
- 17 Dinelli W, Corona SAM, Dinelli TC, Garcia PPNS. Desenvolvimento, aplicação e avaliação de um programa de orientação sobre higiene bucal junto à pré-escolares. *Stoma*. 2000; 13(57): 27-30.

- 18 Duarte S, Rosalen PL, Hayacibara MF, Cury JA, Bowen WH, Marquis RE, Rehder VL, Sartoratto A, Ikegaki M, Koo H. The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Arch Oral Biol.* 2006; 51(1):15-22.
- 19 Ferrazzano GF, Roberto L, Amato I, Cantile T, Sangianantoni G, Ingenito A. Antimicrobial properties of green tea extract against cariogenic microflora: an in vivo study. *J Med Food.* 2011;14: 907–11.
- 20 Gazzani G, Daglia M, Papetti A. Food components with anticaries activity. *Curr Opin Biotechnol.* 2012; 23(2):153-9.
- 21 Galvão LC, Furletti VF, Bersan SM, da Cunha MG, Ruiz AL, de Carvalho JE, Sartoratto A, Rehder VL, Figueira GM, Teixeira Duarte MC, Ikegaki M, de Alencar SM, Rosalen PL. [Antimicrobial Activity of Essential Oils against Streptococcus mutans and their Antiproliferative Effects](#). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:751435. Epub 2012 May 24.
- 22 Groppo FC, Ramacciato JC, Simões RP, Flório FM, Sartoratto A. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int Dent J.* 2002 Dec; 52(6):433-7.
- 23 Hamilton-Miller JMT. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *Journal of Medical Microbiology.* 2001; 50: 299–302.
- 24 Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J Nat Prod.* 1996; 59: 205–215.
- 25 Hattori M, Hada S, Watahiki A, Ihara H, Shu YZ, Kakiuchi N, Mizuno T, Namba, T. Studies on dental caries prevention by traditional medicines. X. Antibacterial action of phenolic components from mace against *Streptococcus mutans*. *Chem. Pharm. Bull.* 1986; 34: 3885–3893.
- 26 Ito M, Uyeda M, Iwatani T, Nakagawa Y. Flavonoids as a possible preventive of dental caries. *Agric. Biol. Chem.* 1984; 48: 2143-2145.
- 27 Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges and future perspective. *Caries Res.* 2011; 45: 243-63.
- 28 Kakiuchi N, Hattori M, Nishizawa M, Yamagishi T, Okuda T, Namba T. Inhibitory effect of various tannins on glucan synthesis by glucosyltransferase from *Streptococcus mutans*. *Chem. Pharm. Bull.* 1986; 34: 720-725.
- 29 Kammerer D, Claus A, Carle R, Schieber A. Polyphenol screening of pomace from red and white grape varieties (*Vitis vinifera* L.) by HPLC-DAD-MS/MS. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 4360–4367.
- 30 Kashket S, Paolino VJ. Inhibition of salivary amylase by water-soluble extracts of tea. *Arch Oral Biol.* 1988; 33(11): 845.
- 31 Keyes PH. Dental caries in the molar teeth of rats. I. Distribution of lesions induced by high carbohydrate low-fat diets. *J Dent Res.* 1958; 37(6): 1077-87. Colocar 1958 no texto

- 32 Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Bowen WH, 2002. Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1302–1309.
- 33 Lemos JA, Burne RA. A model of efficiency: stress tolerance by *Streptococcus mutans*. *Microbiology.* 2008; 154: 3247–55.
- 34 Lemos JAC, Abranches J, Burne RA. Responses of cariogenic streptococci to environmental stresses. *Curr. Issues. Mol. Bio.* 2005; 7: 95-108.
- 35 Linke HA, LeGeros RZ. Black tea extract and dental caries formation in hamsters. *Int J Food Sci Nutr.* 2003; 54(1):89.
- 36 Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986; 50(4): 353-80.
- 37 Loretto NRM, Seixas ZA, Jardim MC, Brito RL. Cárie dentária no Brasil: alguns aspectos sociais, políticos e econômicos. *Rev ABO Nac.* 2000; 8(1): 45-9.
- 38 van Loveren C, Broukal Z, Oganessian E. [Functional foods/ingredients and dental caries.](#) *Eur J Nutr.* 2012 Jul;51 Suppl 2:S15-25
- 39 Low W, Tan S, Schwartz S. The effect of severe caries on the quality of life in young children. *Pediatr Dent.* Sept-Oct 1991; 21 (6): 325-6.
- 40 Macpherson LM, Macfarlane TW, Geddes DAM, Stephen KW. Assessment of the cariogenic potential of *Streptococcus mutans* strains and its relationship to in vivo caries experience. *Oral Microbiol Immunol.* 1992; 7(3): 142-7.
- 41 Marinho VA, Pereira GM. Cárie: diagnóstico e plano de tratamento. *Rev Univ Alfenas.* 1998; 4: 27-37.
- 42 Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology.* 2003; 149(Pt 2): 279-94.
- 43 Martins MD, Araújo RGD, Veloso NF. Avaliação das necessidades de tratamento odontológico de crianças de baixa renda. *JBP J Bras Odontopediatr Odontol Bebe.* 1999; 2(6): 132-6.
- 44 Marrugat J, Covas MI, Fitó M, Schröder H, Miró-Casas E, Gimeno E, López-Sabater MC, de la Torre R, Farré M. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation--a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2004; 43(3):140.
- 45 Matsumoto M, Minami T, Sasaki H, Sobue S, Hamada S, Ooshima T. Inhibitory effects of oolong tea extract on caries-inducing properties of mutans streptococci. *Caries Res* 1999; 33(6):441.
- 46 Matsumoto M, Hamada S, Ooshima T: Molecular analysis of the inhibitory effects of oolong tea polyphenols on glucan-binding domain of recombinant glucosyltransferases from *Streptococcus mutans* mt8148. *FEMS Microbiol. Lett* 2003; 228: 73–80.

- 47 Mazza G, Miniati E. Grapes: In Anthocyanins in Fruits, Vegetables and Eds. CRC Press: Boca Raton, 1993; 149–199.
- 48 Mitsunaga, T., Abe, I. Inhibitory effects of bark proanthocyanidins on the activities of glucosyltransferases of *Streptococcus sobrinus*. J. Wood Chem. Technol. 1997; 17: 327-340.
- 49 Morita T, Jinno K, Kawagishi H, Arimoto Y, Suganuma H, Inakuma T, Sugiyama, K. Hepatoprotective effect of myristicin from nutmeg (*Myristica fragrans*) on lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury. J. Agric. Food Chem. 2003; 51: 1560–1565.
- 50 Nakahara K, Kawabata S, Ono H, Ogura K, Tanaka T, Ooshima T, Hamada S. Inhibitory effect of oolong tea polyphenols on glycosyltransferases of mutans streptococci. Appl Environ Microbiol 1993; 59: 968–973.
- 51 Oliveira RAG, Lima EO, Vieira WL, Freire KRL, Trajano VN, Lima IO et al. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre alguns antibióticos usados na clínica. Rev Bras Farmacogn. 2006; 16: 77-82.
- 52 Ooshima T, Minami T, Aono W, Izumitani A, Sobue S, Fujiwara T, Kawabata S, Hamada S. Oolong tea polyphenols inhibit experimental dental caries in SPF rats infected with mutans streptococci. Caries Res. 1993; 27: 124–129.
- 53 Ooshima T, Minami T, Matsumoto M, Fujiwara T, Sobue S, Hamada S: Comparison of the cariostatic effects between regimens to administer oolong tea polyphenols in SPF rats. Caries Res 1998; 32: 75–80.
- 54 Otake S, Makimura M, Kuroki T, Nishihara Y, Hirasawa M: Anticaries effects of polyphenolic compounds from Japanese green tea. Caries Res 1991; 25: 438–443.
- 55 Ozaki Y, Soedigdo S, Wattimena YR, Suganda AG. Anti-inflammatory effect of mace, aril of *Myristica fragrans* Houtt., and its active principles. Jpn. J. Pharmacol. 1989; 49: 155–163.
- 56 Paraskevas S: Randomized controlled clinical trials on agentes used for chemical plaque control. Int J Dent Hyg 2005; 3:162-178.
- 57 Park, S., Lee, D.K., Yang, C.H.,. Inhibition of fos-jun-DNA complex formation by dihydroguaiaretic acid and in vitro cytotoxic effects on cancer cells. Cancer Lett. 1998; 127: 23–28.
- 58 Quivey Jr. RG, Kuhnert WL, Hahn K. Adaptation of oral streptococci to low pH. Adv Microb Physiol. 2000; 42: 239–74.
- 59 Ribeiro JT, Costa MMNFG, Feitosa SVHS, Colares V. Avaliação da qualidade de vida de pré-escolares portadores de cárie severa. Arq Odontol, 2004; 40(2): 115-126.
- 60 Ruf JC. *Drugs Exp Clin Res* 2003; 29(5–6):173.
- 61 Sawamura S, Tonosaki Y, Hamada S, Inhibitory effects of ellagic acid on glucosyltransferases from mutans streptococci. Biosci. Biotechnol. Biochem. 1992; 56: 766-768.

- 62 Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991; 30: 3875–3883.
- 63 Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005; 45(4):287.
- 64 Signorello C, Canepari P, Stauder M, Vezzulli L, Pruzzo C. Functional foods and strategies contrasting bacterial adhesion. *Curr Opin Biotechnol*. 2012; 23(2): 160-167.
- 65 Simões M, Antimicrobial strategies effective against infectious bacteria biofilms. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 14, pp. 2129–2145, 2011
- 66 Sköld-Larsson K, Fornell AC, Lussi A, Twetman S. Effect of topical applications of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on fissure caries assessed by laser fluorescence. *Acta Odontol Scand* 2004; 62:339-342.
- 67 Smullen J, Koutsou GA, Foster HA, Zumbé A, Storey DM. The antibacterial activity of plant extracts containing polyphenols against *Streptococcus mutans*. *Caries Res*. 2007; 41(5):342-9.
- 68 Socransky SS. [Microbial agents and production of oral diseases](#). *J Dent Res*. 1968 Nov-Dec;47(6):923-4.
- 69 Sonavane GS, Sarveiya VP, Kasture VS, Kasture SB,. Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2002; 71: 239–244.
- 70 Souza AMPA. A influência das condições de trabalho na atividade de cárie dental de trabalhadores em padaria e confeitaria: estudo de caso, [dissertation], Florianópolis: UFSC, 2002, available in: <http://www.nuppre.ufsc.br/wp-content/uploads/2/souzaana.pdf> .
- 71 Tagashira M, Uchiyama K, Yoshimura T, Shirota M, Uemitsu N. Inhibition by hop bract polyphenols of cellular adherence and water-insoluble glucan synthesis of *mutans streptococci*. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1997; 61: 332-335.
- 72 Thimothe J, Bonsi IA, Padilla-Zakour OI, Koo H. Chemical characterization of red wine grape (*Vitis vinifera* and *Vitis interspecific hybrids*) and pomace phenolic extracts and their biological activity against *Streptococcus mutans*. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(25):10200-7.
- 73 Weyne SC. A construção do paradigma de promoção de saúde: um desafio para as novas gerações. In: Kriger L, coordenador. *ABOPREV: promoção de saúde bucal*. São Paulo: Artes Médicas; 1997. p.1-26.
- 74 Wu CD, Wei GX. Tea as a functional food for oral health. *Nutrition*. 2002; 18(5): 443-444.
- 75 Wu CD. Grape products and oral health. *J Nutr*. 2009; 139(9): 1818S-23S.
- 76 Yanagida A, Kanda T, Tanabe M, Matsudaira F, Oliveira CJG. Inhibitory effects of apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of *mutans streptococci*. *J Agric Food Chem*. 2000; 48(11):5666-71.

77 Yam TS, Shah S, Hamilton-Miller JM: Microbiological activity of whole and fractionated crude extracts of tea (*Camellia sinensis*), and of tea components. FEMS Microbiol Lett 1997; 152: 169–174.

78 Yoshizumi AO, Liechocki DGL, Tanaka GY, Ferreira CFG, Benelli EM. Efeitos de diferentes nutrientes na estrutura do biofilme dentalfornado in situ e in vitro por streptococcus mutans [Resumo]. Revista Dens. 2007; 15(2): 2.