



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Papel preventivo e potencial terapêutico do *Streptococcus salivarius* na cavidade oral

Bruno Filipe Santos Veloso

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

—

Gandra, maio de 2023

Bruno Filipe Santos Veloso

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária**
(Ciclo Integrado)

Papel preventivo e potencial terapêutico do *Streptococcus salivarius* na cavidade oral

Trabalho realizado sob a Orientação de

**Prof. Doutor José Carlos Andrade e Mestre António Miguel Sousa
Mendes Rajão**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Bruno Filipe Santos Veloso acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Dedicatória

Dedico esta dissertação e todo o meu percurso académico aos meus pais, que me apoiaram em todas as etapas desta longa jornada.

Dedico também ao Sacha que me motivou, apoiou e esteve sempre ao meu lado. Iluminou a minha vida e faz de mim uma pessoa cada vez mais feliz e concretizada.

"I do not know anyone who has got to the top without hard work. That is the recipe. It will not always get you to the top, but should get you pretty near."

Margaret Thatcher

"Celui qui ne sait pas d'où il vient ne peut savoir où il va car il ne sait pas où il est. En ce sens, le passé est la rampe de lancement vers l'avenir."

Otto Von Bismarck

Resumo

Introdução: O *Streptococcus salivarius* tem vindo a ser estudado ao longo dos últimos anos como um novo probiótico, promissor e seguro para o tratamento de várias doenças da cavidade oral e trato respiratório, como faringite, cárie dentária, doença periodontal, candidíase oral e halitose, através da manutenção do equilíbrio microbiano.

Objetivo: Evidenciar o papel preventivo e potencial terapêutico do *Streptococcus salivarius* na saúde oral.

Metodologia: pesquisa eletrónica nas bases de dados científicas PubMed e Cochrane Library entre 2011 e 2022 com as palavras-chaves: “*streptococcus salivarius*”, “oral probiotics” e “oral health”.

Resultados: Vários estudos comprovam que o *Streptococcus salivarius* tem efeitos benéficos para a cavidade oral, assim como, um perfil de segurança normal e um potencial patogénico reduzido.

Discussão: Esta espécie bacteriana presente na microbiota oral humana desde o nascimento, não demonstra resistência aos mais variados antibióticos, assim como não foram detetados fatores virulentos no seu genoma, que pudessem colocar em causa a eficácia e segurança do tratamento de patologias orais.

Conclusão: O *Streptococcus salivarius* comprovou o seu potencial inibitório e eficaz contra os diferentes agentes patógenos envolvidos na doença periodontal, cárie dentária e candidíase, tendo um papel fundamental na prevenção e potencial terapêutico nestas doenças orais e na manutenção da eubiose oral.

Palavras-chave: “*streptococcus salivarius*”, “oral probiotics” e “oral health”

Abstract

Introduction: *Streptococcus salivarius* has been studied over the past few years as a promising and safe new probiotic for the treatment of various diseases of the oral cavity and respiratory tract, such as pharyngitis, dental caries, periodontal disease, candidiasis, and halitosis, by maintaining microbial balance.

Objective: To demonstrate the preventive and therapeutic role of *Streptococcus salivarius* in oral health.

Material and Methods: An electronic search in the PubMed scientific database and Cochrane Library between 2011 and 2022 with the key words: “*streptococcus salivarius*”, “oral probiotics” e “oral health”.

Results: Several studies have shown that *Streptococcus salivarius* has beneficial effects for the oral cavity, as well as a normal safety profile and low pathogenic potential.

Discussion: This bacterial species, present in the human oral microbiota since birth, shows no resistance to various antibiotics, and no virulent factors have been detected in its genome that could call into question the effectiveness and safety in the treatment of oral pathologies.

Conclusion: *Streptococcus salivarius* has proven its inhibitory and effective potential against the different pathological agents involved in periodontal disease, dental caries and candidiasis, playing a key role in preventing these oral diseases and maintaining oral eubiosis.

Keywords: “*streptococcus salivarius*”, “oral probiotics” e “oral health”

Índice Geral

1.	<i>Introdução</i>	1
2.	<i>Objetivos e hipótese</i>	2
3.	<i>Materiais e Metodologia</i>	3
	3.1. Critérios de Elegibilidade	3
	3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	3
	3.3. Fontes de Informação e estratégia de pesquisa	4
	3.4. Seleção dos Estudos	5
4.	<i>Resultados</i>	5
	4.1. Seleção dos artigos	5
	4.2. Síntese dos dados extraídos	6
5.	<i>Discussão</i>	13
	5.1. Streptococcus salivarius: perfil de segurança e resposta do sistema imunitário ..	13
	5.2. Streptococcus salivarius e a Cárie dentária	16
	5.3. Streptococcus salivarius e a doença periodontal	19
	5.4. Streptococcus salivarius e a Candida albicans	21
6.	<i>Conclusão</i>	24
7.	<i>Bibliografia</i>	25

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estratégia PICO.....	3
Tabela 2 - Critérios de Inclusão e Exclusão	3
Tabela 3 - Combinações de pesquisa	4
Tabela 4 - Síntese de resultados.....	7

Índice de Figuras

Figura 1 - Diagrama de Fluxo PRISMA	6
---	---

Índice de abreviaturas e acrónimos

ADS: Sistema da arginina desiminase

BA: Bacteriocinas

BHI: Brain-Heart-Infusion

F.: Fusobacterium

FAO: Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura

L.: Lactobacillus

MRS: Mann-Rogosa-Sharpe

NK: *Natural Killer*

OMS: Organização Mundial de Saúde

P.: Porphyromonas

RCT: Randomized Controlled Trial

S.: Streptococcus

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

Treg: Linfócitos T reguladores

UFC: Unidades formadoras de colónias

1. Introdução

A cavidade oral de indivíduos saudáveis encontra-se diretamente relacionada com o equilíbrio de uma microbiota dinâmica, composta por aproximadamente 800 espécies de bactérias, que colonizam diferentes zonas da cavidade oral, como o dorso da língua, o sulco gengival, o epitélio oral, o palato mole e duro. (1,2)

Embora o acesso à informação e aos cuidados de saúde orais tenha aumentado nos países desenvolvidos, a cárie dentária continua a ser a doença infecciosa mais comum e a sua prevalência tem aumentado em várias populações em todo mundo, causando uma morbilidade considerável. (3–5)

O processo de formação das lesões de cárie dentária é iniciado pela adesão às superfícies dentárias e a co-agregação das várias espécies de bactérias patogénicas. (2,4,5) Alguns fatores de risco como uma dieta rica em açúcares, higiene oral deficitária, composição da saliva e uma baixa exposição ao flúor levam à formação de um biofilme dentário aderido, provocando a desmineralização da hidroxiapatite do esmalte, através da diminuição do pH para valores abaixo de 5,5. (4,5)

A severidade de algumas patologias tais como a cárie dentária, a gengivite, a halitose, a otite média, a candidíase oral e a faringotonsilite estreptocócica estão relacionadas com a disbiose polimicrobiana da cavidade oral. (4,5)

Sendo assim, vários investigadores defendem que o tratamento destas doenças pode apresentar custo alto para os pacientes e que é fundamental aplicar novas estratégias preventivas, seguras e acessíveis de forma a restabelecer o equilíbrio microbiano da cavidade oral. (5,6)

Algumas espécies bacterianas estão associadas às doenças orais, tais como o *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*, na cárie dentária (2–4,6,7) ou o *Porphyromonas*

gingivalis, o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e o *Fusobacterium nucleatum*, em doenças periodontais. (6,8)

Ademais, os antibióticos e antifúngicos têm sido muito prescritos no tratamento de doenças infecciosas da cavidade oral, no entanto, os médicos dentistas devem restringir o seu uso, uma vez que podem levar ao aparecimento e disseminação de bactérias e fungos resistentes a estes medicamentos. (1,4,8,9)

O desequilíbrio da microflora oral pode ser repostado através da administração de probióticos. (4,6,10–12)

Os probióticos foram classificados pela Organização Mundial de Saúde como microrganismos vivos que conferem benefícios para a saúde do hospedeiro, quando administrados em quantidades adequadas. (1,3,11–13)

Assim, o *Streptococcus salivarius*, colonizador específico da cavidade oral desde o nascimento, estando presente tanto na saliva como no biofilme dentário, surge como um importante agente terapêutico para a prevenção, tratamento e manutenção da saúde oral. (1,3–6,12,14–16)

Este probiótico possui um potencial patogénico baixo ou inexistente, e parece assegurar a homeostasia do pH oral, impedindo a desmineralização do esmalte, bem como garantir uma atividade contra bactérias patogénicas, através da produção de peróxido de hidrogénio, proteases e bacteriocinas. (1,4,5,7,12)

2. Objetivos e hipótese

O objetivo desta revisão sistemática é: Evidenciar o papel preventivo e potencial terapêutico do *Streptococcus salivarius* na saúde oral;

A hipótese proposta é a de que a utilização de bactérias probióticas como *Streptococcus salivarius* tem um papel preventivo e terapêutico na cavidade oral.

3. Materiais e Metodologia

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. (17)

3.1. Critérios de Elegibilidade

Estruturou-se a questão de investigação de acordo com a estratégia PICO (PICO strategy), estabelecendo-se, assim, os critérios primários de inclusão dos estudos.

TABELA 1 - ESTRATÉGIA PICO

População (Population)	Crianças, adolescentes e adultos.
Intervenção (Intervention)	Utilização de probióticos de <i>Streptococcus salivarius</i> .
Contexto (Context)	Avaliar a atividade preventiva e potencial terapêutico do <i>S. salivarius</i> na cavidade oral.

Questão: As bactérias probióticas *Streptococcus salivarius* têm um papel preventivo e terapêutico da cavidade oral?

3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

TABELA 2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Artigos publicados entre 2011 e 2022 	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos cujos resumos não se enquadram na temática desta revisão sistemática;

<ul style="list-style-type: none"> • Artigos de língua inglesa; 	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos cuja leitura na íntegra não forneceu informações úteis e não estejam relacionados com o tema em estudo;
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos prospetivos, retrospectivos, caso- controlo, ensaios clínicos randomizados (RCT), estudos de coorte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos de revisão;
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos que analisam o efeito do S. Salivarius na cavidade oral; 	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos que não estejam disponíveis na íntegra (<i>full-text</i>);

3.3. Fontes de Informação e estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa baseou-se nos seguintes MeSH terms: “*streptococcus salivarius*”, “oral probiotics” e “oral health”.

Foi, de seguida, efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (via National Library of Medicine) e Cochrane Library usando as seguintes combinações de termos de pesquisa e MeSH terms:

TABELA 3 - COMBINAÇÕES DE PESQUISA

Base de dados	Combinações	Resultados
PubMed	("streptococcus salivarius"[MeSH Terms] OR ("streptococcus"[All Fields] AND "salivarius"[All Fields]) OR "streptococcus salivarius"[All Fields]) AND ("oral health"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "oral health"[All Fields]) AND ("probiotics"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields])	54

Cochrane library	streptococcus salivarius in Title Abstract Keyword AND oral probiotics in Title Abstract Keyword AND oral health in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	24
------------------	---	----

3.4. Seleção dos Estudos

Etapa I – Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed e Cochrane Library. De seguida, aplicaram-se os filtros na pesquisa, como o do ano de publicação de 2011 a 2022, o das publicações em inglês e o do full text, restringindo, assim, a pesquisa. Os artigos repetidos foram excluídos e procedeu-se à seleção de publicações cujos títulos e resumos iam de encontro aos objetivos desta revisão sistemática, para uma análise mais minuciosa. Para exclusão de artigos fez-se a análise daqueles que não cumpriam os critérios de inclusão.

Etapa II – A qualidade do estudo foi analisada nos restantes artigos, já em formato *full-text*, de modo a selecionar os que melhor cumpriam o objetivo deste trabalho.

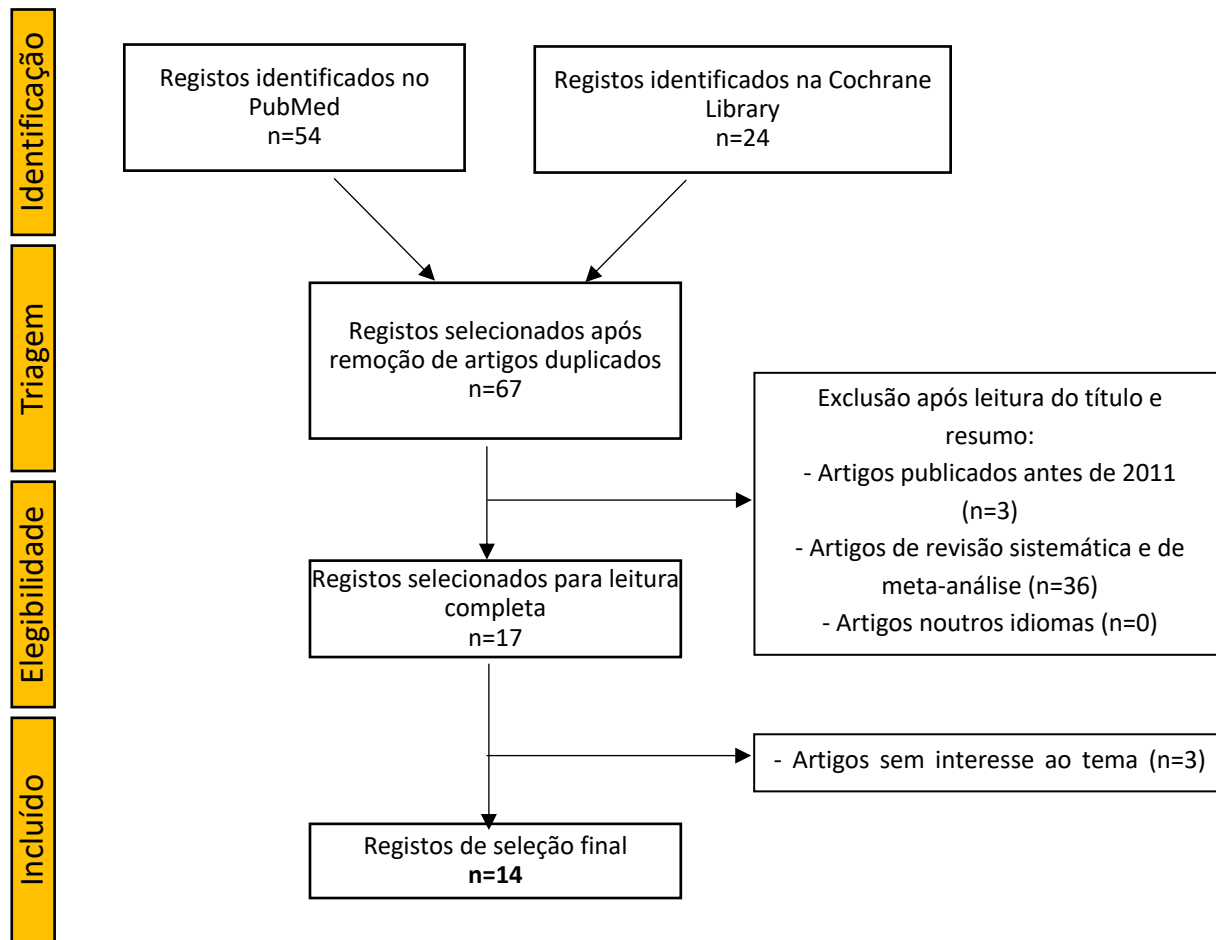
Etapa III – Os artigos que cumpriram todos os requisitos foram avaliados na íntegra.

4. Resultados

4.1. Seleção dos artigos

Da pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados resultou um total de 70 artigos, dos quais 7 eram duplicados. Dos 63 artigos, 54 foram identificados por título e resumo e destes apenas 27 artigos foram selecionados para posterior análise, os quais foram lidos na íntegra e analisados individualmente. Destes, 13 foram excluídos por não satisfazerem os critérios de elegibilidade definidos e por não proporcionarem informação relevante, tendo em conta o objetivo deste trabalho, resultando na inclusão de 14 artigos na presente revisão sistemática. (ver Figura 1).

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA



4.2. Síntese dos dados extraídos

De forma a facilitar a comparação direta e intuitiva dos métodos utilizados e respetivos resultados obtidos nos artigos revistos, os dados e informações de cada artigo foram organizados de forma sistemática na Tabela 4.

TABELA 4 - SÍNTESE DE RESULTADOS

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Duração do Estudo	Tipos de probióticos	Veículo	Resultados
Li <i>et al.</i> 2021	RCT	Determinar se o <i>Streptococcus salivarius</i> DB-B5 é seguro como candidato a probiótico para a saúde oral.	61 indivíduos	4 semanas	<i>Streptococcus salivarius</i> DB-B5	Pó	<ul style="list-style-type: none"> - Não foi registada a existência de genes resistentes a antibióticos, sendo suscetível a todos os antibióticos testados. - Não foram detetados novos genes com potencial de virulência. - Não foram detetadas bacteriocinas com efeito tóxico para o organismo.
Di Pierro <i>et al.</i> 2015	RCT	<p>Estabelecer o perfil de segurança e tolerabilidade do <i>S. salivarius</i> M18 em crianças com alto risco de desenvolver novas lesões de cárie dentária.</p> <p>Avaliar nas mesmas crianças se alguma modificação do Cariograma ocorreu após 90 dias de tratamento.</p>	76 crianças	90 dias	<i>Streptococcus salivarius</i> M18	Pastilhas	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição significativa dos resultados do cariograma (30,2%), da quantidade de placa dentária (50%) e de <i>Streptococcus mutans</i> (75%) no grupo em tratamento. - O tratamento com <i>S. salivarius</i> M18 demonstrou um perfil de segurança e de tolerabilidade muito bons em 35 dos 38 participantes.
Passariello <i>et al.</i> 2020	RCT	Avaliar os efeitos do probiótico <i>Streptococcus</i>	50 pacientes portadores de próteses	60 dias	<i>Streptococcus salivarius</i> K12	Pastilhas	<ul style="list-style-type: none"> - Redução dos sinais e sintomas clínicos da estomatite protética.

		<i>salivarius</i> K12 em pacientes com estomatite protética.	dentárias removíveis				- Redução efetiva da contagem de colónias de <i>Candida albicans</i> .
Burton <i>et al.</i> 2013	RCT	Determinar o potencial probiótico do <i>Streptococcus salivarius</i> M18 na prevenção e/ou redução do risco de ocorrência de lesões de cárie dentária em crianças.	83 crianças	7 meses	<i>Streptococcus salivarius</i> M18	Pastilhas	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição dos níveis de placa bacteriana. - Espetro antimicrobiano eficaz para espécies envolvidas na doença de cárie dentária e periodontite; - Redução da quantidade de <i>Streptococcus mutans</i>, em crianças com boa colonização pelo <i>S. salivarius</i> M18.
Burton <i>et al.</i> 2011	RCT	<p>Avaliar a bactéria probiótica <i>S. salivarius</i> K12 pela sua segurança, tolerabilidade e impacto nos parâmetros de saúde oral e gastrointestinal em adultos saudáveis.</p> <p>Comparar os sinais e sintomas clínicos, bem como as análises hematológicas, químicas, urinárias e salivares do grupo controlo com o grupo experimental antes e depois do estudo.</p>	53 adultos saudáveis	56 dias	<i>Streptococcus salivarius</i> K12	Pó	<ul style="list-style-type: none"> - Análises hematológicas, químicas e urinárias sem diferença significativa nos dois grupos. - A frequência e intensidade dos efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos. - Níveis de <i>S. salivarius</i> K12 aumentaram durante o estudo e voltaram ao normal na fase "washout".
Laws <i>et al.</i> 2021	RCT	Identificar a resposta do sistema imunitário à ingestão	53 adultos saudáveis	7 dias	<i>S. salivarius</i> BLIS K12	Pó	- Aumento dos níveis de IL-8 em 24 h.

		<p>de uma única dose de <i>S. salivarius</i> BLIS K12.</p> <p>Analisar a frequência de células imunitárias, incluindo células ativadas e reguladoras, bem como a produção de citocinas.</p>					<ul style="list-style-type: none"> - A frequência de Tregs aumentou em amostras colhidas 7 dias após o consumo de probióticos. - Concentrações de IL-10 foram mais elevadas ao fim de 7 dias. - Frequência e ativação de células T CD4+, células T CD8+, células B e células NK não registou variação. - Aumento de IL-12, 7 dias após o consumo de <i>S. salivarius</i> BLIS K12.
Shang <i>et al.</i> 2020	Experimental I	<p>Comparar a diversidade microbiana na cavidade oral e nas escovas de dentes (utilizadas com pasta de dentes medicinal chinesa e pasta de dentes antibacteriana).</p> <p>Estudar o risco na saúde oral dos patogénicos presentes nas escovas de dentes.</p>	20 jovens adultos	15 dias	<i>S. salivarius</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Elevado número de organismos patogénicos nas escovas de dentes. - A utilização das pastas de dentes em estudo comprovou a inibição tanto de patogénicos como de probióticos (<i>S. salivarius</i>), na cavidade oral. - A presença de várias bactérias patogénicas leva a um risco acrescido de desenvolvimento de doenças infecciosas em populações com baixa imunidade.
Kaklamanos <i>et al.</i> 2019	Protocolo de Estudo	Comparar o efeito de comprimidos probióticos combinados com uma higiene oral regular versus higiene oral regular isolada, na saúde	50 pacientes pediátricos	3 meses	<i>Streptococcus salivarius</i> M18	Pastilhas	

		gingival de pacientes em tratamento ortodôntico fixo.			<i>Lactobacillus acidophilus</i>	
James <i>et al.</i> 2016	Experimental I (<i>in vitro</i>)	Determinar a eficácia da combinação de probióticos de <i>Lactobacillus plantarum</i> SD5870 e <i>Lactobacillus helveticus</i> CBS N116411 com o <i>S. salivarius</i> DSM 14685 na prevenção da formação e remoção dos biofilmes pré-formados de <i>Candida albicans</i> .	Pacientes com candidíase	48h	<i>Lactobacillus plantarum</i> SD5870 <i>Lactobacillus helveticus</i> CBS N116411 <i>S. salivarius</i> DSM 14685	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da capacidade da <i>Candida albicans</i> de aderir às placas de polistireno e discos de poliuretano. - Diminuição da formação de biofilme de <i>C. albicans</i>. - Diminuição significativa da expressão dos genes de <i>C. albicans</i>.
Velsko <i>et al.</i> 2018	Experimental I (<i>in vitro</i>)	Analisar a variedade fenotípica e genotípica de <i>Streptococcus</i> orais e a sua relação com a atividade ADS e com o antagonismo de <i>Streptococcus mutans</i> .	29 crianças e 11 adultos	48h	<i>Streptococcus australis</i> , <i>S. cristatus</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. oralis subsp. dentisani</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> e <i>S. sanguinis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade da arginina desiminase não está relacionada com o genótipo. - O antagonismo de <i>S. mutans</i> não se relaciona com genótipos conhecidos.
MacDonald <i>et al.</i> 2021	Experimental I (<i>in vitro</i>)	Determinar a capacidade do <i>Streptococcus salivarius</i> de inibir a produção de IL-6 e IL-8 pelos fibroblastos gengivais	4 voluntários saudáveis	48h	<i>Streptococcus salivarius</i> M18 <i>Streptococcus salivarius</i> K12	<ul style="list-style-type: none"> - Inibição da ativação da IL-6 e IL-8 nos fibroblastos primários pelos agentes patogénicos.

		quando ativados por patógenos periodontais.					<ul style="list-style-type: none"> - <i>S. salivarius</i> K12 e <i>S. salivarius</i> M18 não exibiram um aumento das citocinas anti-inflamatórias. - <i>S. salivarius</i> K12 e <i>S. salivarius</i> M18 demonstraram melhor capacidade de adesão aos fibroblastos gengivais humanos, em comparação com outros probióticos como o <i>L. reuteri</i>.
Barbour et al. 2014	Experimental in vitro	Determinar o perfil metabólico, de segurança e de suscetibilidade antibiótica das várias estirpes de <i>Streptococcus salivarius</i> .	Adultos saudáveis	18 horas	<i>S. salivarius</i> K12 <i>S. salivarius</i> NU10 <i>S. salivarius</i> YU10 <i>S. salivarius</i> GT2		<ul style="list-style-type: none"> - Não existiram variações significativas da suscetibilidade antibiótica dos isolados de <i>Streptococcus salivarius</i> em estudo. - Perfil de segurança demonstrou que estas estirpes não contêm genes virulentos. - Produção de diferentes salivariocinas dependendo da estirpe.
Jansen et al. 2021	Experimental in vitro	Investigar os efeitos inibitórios do <i>S. salivarius</i> K12, <i>S. salivarius</i> M18, <i>S. dentisani</i> 7746, <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289 e <i>L. reuteri</i> DSM 17938 nas espécies bacterianas associadas à doença periodontal.		48 horas	<i>S. salivarius</i> M18 <i>S. salivarius</i> K12 <i>S. dentisani</i> 7746 <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289 <i>L. reuteri</i> DSM 17938		<ul style="list-style-type: none"> - <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289 teve os melhores resultados de inibição dos agentes patogénicos, mas apenas na presença de glicerol. - <i>S. salivarius</i> M18 demonstrou o potencial inibitório mais constante contra todas as bactérias patogénicas, seguido do <i>S.</i>

							<p><i>salivarius</i> K12 e do <i>S. dentisani</i> 7746, tendo este último ainda efeitos inibidores significativos sobre <i>Prevotella intermedia</i> e o <i>A. actinomycetemcomitans</i>;</p> <p>- <i>P. gingivalis</i> e <i>F. nucleatum</i> foram melhor inibidos por culturas puras de <i>S. salivarius</i> K12 ou <i>S. salivarius</i> M18, respetivamente.</p>
Mokhtar et al. 2021	Experimental (in vitro)	Determinar o efeito do <i>Streptococcus salivarius</i> K12 na agregação, formação de biofilme e dimorfismo da <i>Candida albicans</i> em isolados de pacientes saudáveis, portadores do vírus da imunodeficiência humana e pacientes com carcinoma de células escamosas.	Indivíduos saudáveis, indivíduos com SIDA e indivíduos com cancro oral	72 horas	<i>S. salivarius</i> K12		<p>- A co-agregação das diferentes estirpes de <i>C. albicans</i> diminuiu na presença do <i>S. salivarius</i> K12.</p> <p>- A contagem total de células de <i>C. albicans</i> diminuiu significativamente quando co-cultivado com o <i>S. salivarius</i> K12, em comparação com o monocultivo das estirpes.</p> <p>- Inibição da transição de levedura a hifa, na presença do <i>S. salivarius</i> K12.</p>

5. Discussão

5.1. *Streptococcus salivarius*: perfil de segurança e resposta do sistema imunitário

Uma nova geração de estirpes probióticas provenientes da cavidade oral humana e pertencentes às espécies comensais, conhecidas por terem um potencial patogénico extremamente baixo e benefícios específicos e duradouros para o hospedeiro, estão agora a ser investigadas. (1,3–5,14)

Desta forma, o *Streptococcus salivarius* tem vindo a ser estudado pelo seu papel na prevenção da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes* (4,5), cárie dentária (3–5,11), doença periodontal (4,6,8,11), candidíase (4,9,10,16) e halitose (3–5,14).

Os tratamentos à base de antibióticos antiestreptocócicos convencionais podem ser eficazes a curto prazo, de forma a reduzir os níveis de agentes patogénicos microbianos. No entanto, como a maioria dos antibióticos prescritos em ambiente clínico tem uma atividade antimicrobiana de espectro relativamente largo e acabam por destruir indiscriminadamente tanto as bactérias comensais como as patológicas, criando assim uma disbiose na microbiota oral. (2–4) Este desequilíbrio microbiológico pode levar ao desenvolvimento de doenças infecciosas, colocando em risco a saúde de pessoas imunodeprimidas. (2)

Várias estirpes de *S. salivarius* produzem bacteriocinas, que são substâncias antimicrobianas sintetizadas nos ribossomas, com espectro inibitório estrito e potencial terapêutico no tratamento de doenças infecciosas. (2–4,7)

De acordo com o relatório apresentado pela organização das Nações unidas para a alimentação e Agricultura em conjunto com a Organização Mundial da Saúde, os probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, têm efeitos positivos para a saúde do hospedeiro. Todavia, esses efeitos, tanto do ponto de vista da eficácia como da segurança, são específicos de cada estirpe. (13) Por isso, um passo fundamental no desenvolvimento do *S. salivarius* como

candidato a probiótico é a constatação de que a estirpe é segura para o consumo humano, e está isenta de genes de resistência antimicrobiana, bem como de fatores de virulência conhecidos. (1,13,14)

No seu estudo publicado em 2021, Li X *et al.* analisou o perfil de segurança da estirpe *S. salivarius* DB-B5, de acordo com as diretrizes da FAO/OMS. No que toca aos testes de resistência antibiótica, os resultados revelam que o *S. salivarius* DB-B5 é suscetível a todos os antibióticos testados, pertencentes a várias classes como glicopéptidos, aminoglicosídeos, lincosamidas, macrólidos, penicilinas, entre outras. Outra das preocupações relacionadas com a ingestão de probióticos é a possibilidade de terem um efeito tóxico e patogénico, através da presença de fatores virulentos. Após ter sido analisado o genoma do *S. salivarius* DB-B5, foram detetados 15 genes com potencial virulento. No entanto numa análise posterior, os autores concluíram que os genes identificados não tinham potencial virulento real, e que os mesmos estariam presentes na maioria dos probióticos comercializados. (1)

Para além disso, a estirpe em estudo não demonstrou produção de amins biogénicas, como por exemplo histamina, triptamina, serotonina, tiramina e cadaverina. Níveis elevados de AB podem causar efeitos tóxicos, cujos sintomas podem incluir dificuldades respiratórias, erupções cutâneas, hipertensão e enxaquecas. Por fim, os autores concordam que o *S. salivarius* está filogeneticamente muito próximo do *S. thermophilus*, uma espécie muito utilizada na produção de lácteos fermentados tradicionais. (1)

Burton *et al.* publicou um estudo em 2011 onde avalia o perfil de segurança do *Streptococcus salivarius* K12. Segundo os autores, não foram observados efeitos adversos severos, tanto no grupo com o probiótico como no grupo placebo, 37% dos indivíduos pertencentes ao grupo que ingeriu o *S. salivarius* K12 tiveram no mínimo um efeito adverso não severo (dor abdominal, enxaqueca, dispepsia, náuseas) um valor relativamente mais baixo ao registado pelo grupo placebo (51,7%). (14)

Do mesmo modo, a comparação dos valores hematológicos registados no início e no fim do tratamento demonstra que não existiram variações significativas nos níveis de leucócitos, hemácias, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfócitos, monócitos e basófilos. A análise química concluiu também não haver alterações nos níveis de glicose, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, bilirrubina e fosfatase alcalina. (14)

Ademais, o exame dos sinais vitais e condição física dos indivíduos em estudo não mostrou diferença significativa entre os que tomam probiótico e o grupo placebo. Assim, os resultados demonstraram que esta estirpe probiótica não tem atividade patogénica ou tóxica para o organismo, quando ingerida diariamente por um período de 28 dias. (14)

De forma a sobreviver no ecossistema oral, o *S. salivarius* produz vários tipos de salivariocinas, que são moléculas peptídicas estáveis sintetizadas nos ribossomas por algumas estirpes de bactérias Gram positivas, com potencial terapêutico no tratamento de doenças infecciosas e controlo da microbiota oral. (1,3–5,7,14,15)

Num estudo publicado em 2014, Barbour *et al.* concluíram que as estirpes em estudo (*S. salivarius* K12, *S. salivarius* NU10, *S. salivarius* YU10 e *S. salivarius* GT2) têm atividade antagonista contra a maioria das estirpes de *Streptococcus*. No entanto, apenas o *Streptococcus salivarius* K12 foi eficaz na inibição do *S. mutans* e do *Staphylococcus aureus*. Para além disso, não foram observadas variações significativas na suscetibilidade antibiótica dos isolados de *Streptococcus salivarius* em estudo e o perfil de segurança revelou que os mesmos não contêm genes virulentos. As estirpes NU10 e YU10 produzem as salivariocinas sal9 e salG32 respetivamente, distinguindo-se da já conhecida estirpe probiótica *S. salivarius* K12 que produz as salivariocinas salA e salB. A produção de diferentes lantibióticos (uma classe de antibióticos peptídicos policíclicos) introduz opções adicionais para os probióticos que podem ser utilizados no equilíbrio da saúde oral. (7)

Laws *et al.* em 2021 analisou a resposta do sistema imunitário humano à ingestão de uma dose única do produto comercial *S. salivarius* BLIS K12. Enquanto a maioria das citocinas e células imunitárias não foram afetadas pela administração do probiótico, os autores constataram uma diminuição da frequência da IL-6 e um aumento na frequência de Treg, bem como dos níveis de produção da IL-8, após 24h, de IL-10 no sétimo dia, o que indica que o *S. salivarius* BLIS K12 pode estimular uma resposta imunitária periférica reguladora e anti-inflamatória. A diminuição da IL-6 é importante na medida em que permite a ativação e proliferação de Tregs que foi observada após o consumo, uma vez que esta interleucina é antagonista dos linfócitos T reguladores. (15)

Para além disso, houve um aumento estatisticamente significativo na IL-12, 7 dias após o consumo de *S. salivarius* BLIS K12. A IL-12 ativa as células T e NK e estimula a produção de IFN- γ , porém não foram registadas alterações na frequência de células T CD8⁺, células CD4⁺, células B e células NK.(15)

De acordo com Laws *et al.*, os resultados apoiam a hipótese de que o consumo de *S. salivarius* K12 pode desencadear uma resposta imunitária sistémica anti-inflamatória, sendo necessários mais estudos que investiguem o efeito deste probiótico no sistema imunitário, assim como o mecanismo de ação dessa atividade imunitária. (15)

5.2. *Streptococcus salivarius* e a Cárie dentária

Classificada pela OMS como a doença mais prevalente no mundo, a cárie dentária é um verdadeiro problema de saúde nos países industrializados, afetando mais de 2 mil milhões de pessoas em todo o mundo. (18)

A doença cárie é a doença crónica oral mais comum na infância, causando uma morbilidade considerável, em todo mundo a sua prevalência tem vindo a aumentar. Esta é caracterizada pela desmineralização localizada do tecido dentário pelos ácidos produzidos pela fermentação bacteriana dos hidratos de carbono dietéticos, o que resulta numa exposição contínua a um pH inferior a 5,5. (3–5)

O ponto de partida da doença cárie é uma alteração no frágil e complexo equilíbrio microbiológico estabelecido no interior da placa bacteriana levado a cabo através da interação entre bactérias diretamente implicadas no desenvolvimento desta doença, como *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. (3,4)

Esta perturbação resulta da interação de muitos fatores de risco, incluindo o fluxo e composição da saliva, a exposição a fluoretos, a ingestão de açúcar na dieta e claro, os hábitos de higiene oral do doente. (4)

Uma nova estratégia para a prevenção das lesões de cárie dentária, baseada no controlo do biofilme oral e das espécies bacterianas cariogénicas, através da ingestão de probióticos orais tem sido investigada. (3–5)

Di Pierro *et al.* estudou de forma aleatória um grupo de 76 crianças com elevado risco de desenvolvimento de novas cáries. Das quais, 38 foram tratadas, durante 90 dias, com Carioblis®, produto comercial constituído à base de *S. salivarius* M18, de maneira a analisar a eficácia desta estirpe. O grupo sob tratamento demonstrou resultados significativos com uma redução de mais de 30% no cariograma global e uma diminuição da placa bacteriana e da quantidade de *Streptococcus mutans* de aproximadamente 50% e 75%, respetivamente. No que toca ao grupo controlo não foram observados os mesmos resultados, pelo que as diferenças estatisticamente significativas obtidas por este grupo são resultado exclusivo do melhor controlo da dieta, bem como da higiene oral dos intervenientes. (4)

De acordo com os autores, estes resultados devem-se às características anti-cariogénicas específicas da estirpe M18, que para além de ser uma bactéria comensal, é capaz de libertar bacteriocinas, limitando o crescimento de *S. mutans* e *S. sobrinus*, e das enzimas dextranase e urease, que ajudam na solubilização da placa e ainda no aumento do pH da saliva. (4)

Por sua vez, Burton *et al.* publicou em 2013 um estudo clínico onde 83 crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 10 anos ingeriram duas pastilhas que continham

ou *S. salivarius* M18 ou placebo, uma de manhã e outra à noite após escovarem os dentes, durante 3 meses. Os autores concluíram que o *Streptococcus salivarius* M18 tem um espectro antimicrobiano em várias estirpes identificadas como causadoras de lesões de cárie dentária e doença periodontal, a título de exemplo, *S. mutans*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus spp.* e *S. sobrinus*. Para além disso, na fase final do tratamento foi observada uma redução significativa do índice de placa bacteriana no grupo de crianças que ingeriu as pastilhas com M18. (3)

No que toca aos valores de *S. mutans* na saliva, a colonização persistente de *Streptococcus salivarius* M18 é necessária para a sua diminuição. No entanto, o presente estudo demonstra que a persistência de *S. salivarius* M18 na cavidade oral no final do tratamento é de apenas 22%, o que contrasta com a estirpe K12 que revela maior colonização persistente. (3)

Para além disso, não foram observadas alterações significativas na mucosa oral como lesões, úlceras ou gengivite, entre o grupo de crianças sob tratamento (n=40) e o grupo placebo (n=43). Burton *et al.* conclui que o tratamento com a estirpe *Streptococcus salivarius* M18 é seguro e eficaz na diminuição significativa na formação de placa bacteriana, em crianças em idade escolar. (3)

De forma a estudar a atividade da arginina desiminase e o seu antagonismo com o *Streptococcus mutans*, Velsko *et al.* analisou a variedade fenotípica e genotípica de 113 espécies de *Streptococcus*. Os autores concluem que a produção de amónia a partir da arginina através do ADS está presente em várias espécies de streptococcus orais e é bastante eficaz no controlo da diminuição do pH oral. Esta característica pode estar diretamente relacionada com a necessidade de sobrevivência num biofilme que muitas vezes é acidificado por outras espécies. (5)

Em contraste, um isolado de *S. salivarius* proveniente da placa bacteriana supragengival de crianças e adultos sem registo de cáries dentárias, demonstrou uma atividade ADS e um antagonismo com o *S. mutans* pouco significativos, quando comparado com outros *Streptococcus* em estudo. No entanto, esta espécie parece ter uma produção abundante

de amónia pela via da enzima urease, facto que permite manter a homeostasia do pH do biofilme oral. A atividade da urease é mais elevada em placa bacteriana de adultos sem lesões de cárie do que em adultos com lesões cariosas. Assim, segundo os autores, esta via pode ser desejável em estirpes probióticas como o *S. salivarius*, uma vez que ajuda no equilíbrio e manutenção da saúde oral. (5)

5.3. Streptococcus salivarius e a doença periodontal

A doença periodontal é uma das doenças mais prevalentes em todo mundo e caracteriza-se pela inflamação dos tecidos que envolvem e suportam os dentes, incluindo a gengiva e o ligamento periodontal, podendo levar à perda de vários dentes ou ainda ao desenvolvimento de múltiplas doenças sistémicas severas. A sua causa está relacionada com a disbiose microbiana do biofilme sub-gengival, que passa de uma comunidade maioritariamente Gram-positiva a uma constituída maioritariamente por bactérias Gram-negativas, provocando uma resposta do sistema imunitário através da produção de citocinas pro-inflamatórias, recrutamento de células imunitárias, destruição dos tecidos periodontais e consequente perda óssea. (6,8)

As bactérias tipicamente associadas à doença periodontal são o *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum*, entre outras. Os probióticos surgem assim como uma alternativa ou complemento ao tratamento convencional da periodontite, que inclui a remoção mecânica do biofilme e a prescrição de antibióticos em casos graves. Para além disso, o aumento da resistência microbiana aos antibióticos convencionais leva a que seja premente encontrar outras estratégias que garantam a manutenção da integridade da microbiota oral. (6,8)

Jansen et al. publicou em 2021 um estudo onde analisa os efeitos inibitórios individuais e combinados das estirpes probióticas M18 e K12 do *Streptococcus salivarius*, do *S. oralis* subsp. *dentisani* 7746 e do *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 em espécies bacterianas associadas à doença periodontal. Nas estirpes de streptococcus testadas, o *S. salivarius* M18 tinha um potencial inibitório eficaz e constante contra todos os agentes

periodontais patogénicos, seguido do *S. salivarius* K12 e do *S. oralis* subsp. *dentisani* 7746. (8)

De um modo geral, as combinações de probióticos demonstraram um efeito semelhante de inibição do crescimento dos agentes patogénicos testados. Porém, os resultados do estudo espelham um efeito inibitório significativo da *Prevotella intermedia* quando co-incubada com uma mistura de *S. salivarius* K12 e *S. dentisani* 7746. No caso do *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a combinação do *S. salivarius* M18 e do *S. dentisani* 7746 também revelou melhores resultados. (8)

Por sua vez, tanto a *P. gingivalis* e como o *F. nucleatum* foram melhor inibidos por culturas puras de *S. salivarius* K12 e *S. salivarius* M18, respetivamente. Para além disso, Jansen *et al.* testou a influência dos agentes patogénicos no crescimento do *S. salivarius* M18 e concluiu que todas as bactérias periodontogénicas em estudo estimulavam o desenvolvimento desta estirpe probiótica, com resultados expressivos no caso da *P. gingivalis*. Uma explicação para este facto seria a de que o ambiente de desintegração e destruição das bactérias alvo poderia fornecer nutrientes e suplementos aos probióticos. (8)

Em 2021, MacDonald *et al.* determinou através de um estudo experimental *in vitro* a capacidade do *Streptococcus salivarius* de inibir a produção das interleucinas IL-6 e IL-8 pelos fibroblastos gengivais quando ativados por patógenos periodontais. Primeiramente, os autores comprovaram que tanto o *S. salivarius* K12 como o *S. salivarius* M18 aderem eficazmente ao epitélio dos fibroblastos humanos gengivais primários. Porém quando comparado com o *Lactobacillus reuteri* RC14, outro probiótico muito utilizado, o nível de adesão é menor. (6)

Além da elevada capacidade de adesão aos fibroblastos gengivais, o *S. salivarius* K12 e o *S. salivarius* M18 produzem uma pequena molécula, de tamanho inferior a 10 kDa, de natureza proteica e estável ao calor que é eficaz na inibição da libertação de IL-6 e IL-8 induzidas por três bactérias patogénicas orais, como o *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, e *F. nucleatum*. Para além disso, de acordo com os autores,

esta molécula secretada em pequenas quantidades não se trata de uma bacteriocina nem tem capacidade para inibir o crescimento dos agentes patogénicos. (6)

MacDonald *et al.* demonstrou ainda que a administração do probiótico *S. salivarius* pode ser aplicada antes da exposição ao patógeno como prevenção, e que esta administração não altera a microbiota salivar nativa do hospedeiro, nem estimula uma resposta imunitária. (6)

Assim sendo, as bactérias probióticas como o *Streptococcus salivarius* podem ajudar a prevenir a disbiose bacteriana e consequentes doenças periodontais. (6,8)

5.4. *Streptococcus salivarius* e a *Candida albicans*

A *Candida albicans* é um fungo oportunista que coloniza a cavidade oral dos seres humanos, estando na origem, através de uma microbiota oral favorável ao seu desenvolvimento e colonização, de infeções fúngicas frequentes em idosos, portadores de próteses dentárias removíveis bem como em pacientes imunodeprimidos. (10,16)

Para além disso, a utilização intensiva de antibióticos de largo espectro, de inaladores de glucocorticoides e uma higiene oral pobre resultam no desequilíbrio imunológico do hospedeiro favorecendo a colonização de fungos oportunistas como a *Candida*, levando ao desenvolvimento de candidíases orais. Em indivíduos gravemente imunodeprimidos, estas infeções podem tornar-se sistémicas, com uma taxa de mortalidade que pode atingir os 50%. (10)

A passagem da *Candida* de levedura a hifas filamentosas facilita a ligação às células epiteliais da mucosa oral. A agregação, formação de biofilme, dimorfismo e a resistência aos fármacos têm sido descritos, pelos autores, como fatores de virulência da *C. albicans*, que representa um grave risco para a saúde dos pacientes, não só ao promover o desenvolvimento de candidíases orais, como também ao possibilitar o aparecimento de infeções fúngicas, como a candidemia, e bacterianas sistémicas graves em populações suscetíveis. (10,16)

Em 2021, Mokhtar *et al.* analisou o efeito do *Streptococcus salivarius* K12 na agregação, formação de biofilme e dimorfismo da *C. albicans*. Para isso, utilizou isolados provenientes de pacientes saudáveis, *C. albicans* ATCC MYA-4901, de indivíduos com SIDA, *C. albicans* ALC2 e de pacientes com carcinoma oral de células escamosas, *C. albicans* ALC3. Os autores concluíram que as três estirpes de *C. albicans* testadas demonstraram uma elevada capacidade de auto-agregação, atingindo valores superiores a 60%. Já o potencial de co-agregação na presença do *Streptococcus salivarius* K12 foi considerado baixo, com valores de 14.2% para a estirpe ATCC MYA-4901, 16.3% no caso da ALC2 e 46.1% na ALC3. Ademais, em comparação com os valores registados em monocultivo, não só a formação de biofilme microbiano, como também a contagem do número total de células de *Candida albicans* registaram uma diminuição significativa quando cultivadas em conjunto com o *S. salivarius* K12. Assim sendo, os autores concordam em afirmar que a utilização do probiótico de *Streptococcus salivarius* K12 pode ter efeitos inibidores na agregação e formação de biofilme de *Candida albicans*. (16)

James *et al.* em 2021 num estudo experimental *in vitro*, investigou a eficácia da combinação de probióticos de *L. plantarum* SD5870 e *L. helveticus* CBS N116411 com o *Streptococcus salivarius* DSM 14685 na disrupção e inibição da formação de biofilmes de *Candida albicans*. O estudo foi realizado em placas de poliestireno e discos de poliuretano de maneira a mimetizar o material utilizado nas próteses dentárias removíveis. Os autores concluíram que todas as combinações de probióticos testadas revelaram ser um meio seguro e eficaz na redução da formação de biofilmes de *C. albicans*, bem como da sua disrupção, com valores registados entre 67% e 75%. A inclusão do *Streptococcus salivarius* DSM 14685 na combinação de probióticos contribuiu para disrupção e diminuição da capacidade de formação de biofilme de *C. albicans*. Para além disso, a combinação dos *Lactobacillus* com o *S. salivarius* obteve valores de eficácia *in vitro* semelhantes à combinação simples de *Lactobacillus*, podendo ser incluído num produto comercial que vise o tratamento da candidíase oral e cárie dentária, por exemplo. Por fim, de acordo com os resultados obtidos por James *et al.* as estirpes probióticas testadas provocam a *downregulation* dos genes envolvidos na

transição de levedura a hifa, formação de biofilme, virulência e invasão das células hospedeiras (EFG1, HWP1, ALS3 e SAP5). (10)

A estomatite protética é uma condição inflamatória da mucosa oral, nas zonas de contacto com as próteses dentárias e está diretamente relacionada com qualidade de higiene oral, correta adaptação das próteses dentárias, bem como com comorbilidades como a diabetes. De acordo com Passariello *et al.*, a etiologia da estomatite protética é multifatorial, no entanto a *Candida albicans* e outros fungos oportunistas parecem ter um papel relevante no seu desenvolvimento. (9)

Passariello *et al.* num estudo clínico randomizado controlado publicado em 2020, . avaliou os efeitos probióticos do *Streptococcus salivarius* K12 em 50 adultos portadores de próteses dentárias removíveis. Estes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo experimental, que recebeu instruções de higiene oral e protética e a preparação probiótica Bactoblisâ contendo 10^9 UFC da estirpe probiótica de *S. salivarius* K12, durante 30 dias, e o grupo controlo que recebeu apenas as instruções adequadas de escovagem das próteses, dentes, mucosa oral e da língua. De acordo com os resultados obtidos, as instruções de higiene oral em combinação com a administração da solução probiótica demonstraram uma diminuição dos sinais e sintomas clínicos de estomatite protética, como dor, inflamação e desidratação das mucosas. Para além disso, é de realçar a redução significativa da quantidade de *C. albicans* no grupo experimental de 59,7%, enquanto o valor da redução no grupo controlo foi de 17,2%. (9)

30 dias após o término do estudo, foi revelada uma melhoria adicional dos sinais e sintomas clínicos no grupo experimental, o mesmo não foi observado no grupo controlo. Passariello *et al.* conclui então que a estirpe probiótica de *Streptococcus salivarius* K12 é capaz de colonizar a mucosa oral durante várias semanas após a interrupção do tratamento, exibindo uma ação inibitória prolongada sobre a espécie *Candida*. Esta revela ser uma abordagem promissora no tratamento da estomatite protética. (9)

6. Conclusão

O *Streptococcus salivarius* tem vindo a ser estudado ao longo dos últimos anos como um novo probiótico, promissor e eficaz para o tratamento de várias doenças da cavidade oral e trato respiratório, como faringite, cárie dentária, doença periodontal, candidíase e halitose, através da manutenção do equilíbrio microbiano.

Os resultados obtidos na literatura científica comprovam que esta espécie probiótica demonstra ter efeitos benéficos para a cavidade oral, assim como, um perfil de segurança normal quando comparado com outras bactérias probióticas presentes em vários produtos disponíveis no mercado.

O *Streptococcus salivarius* é uma espécie bacteriana presente na microbiota oral humana desde o nascimento, tendo um potencial patogénico reduzido. Para além disso, não demonstra resistência aos mais variados antibióticos, assim como não foram detetados fatores virulentos no seu genoma, que pudessem colocar em causa a eficácia e segurança do tratamento.

Assim, o *S. salivarius* comprovou o seu potencial inibitório e eficaz contra os diferentes agentes patológicos envolvidos na doença periodontal, cárie dentária e candidíase, tendo um papel fundamental na prevenção e tratamento destas doenças orais.

Esta revisão sistemática permite concluir que a nossa hipótese da utilização do *Streptococcus salivarius* como probiótico tem um papel preventivo, bem como um potencial terapêutico e protetor na cavidade oral.

7. Bibliografia

1. Li X, Fields FR, Ho M, Marshall-Hudson A, Gross R, Casser ME, et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* DB-B5 as a probiotic candidate for oral health. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Jul 1;153.
2. Shang Q, Gao Y, Qin T, Wang S, Shi Y, Chen T. Interaction of Oral and Toothbrush Microbiota Affects Oral Cavity Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Feb 4;10.
3. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, Tagg JR, Thomson WM, Hale JDF, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol*. 2013 Jun;62(PART6):875–84.
4. di Pierro F, Zanvit A, Nobili P, Risso P, Fornaini C. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: Results of a randomized, controlled study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2015 Oct 3;7:107–13.
5. Velsko IM, Chakraborty B, Nascimento MM, Burne RA, Richards VP. Species Designations Belie Phenotypic and Genotypic Heterogeneity in Oral *Streptococci*. *mSystems*. 2018 Oct 30;3(6).
6. MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, Cadieux PA, Reid G, Burton JP. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 1;21(1).
7. Barbour A, Philip K. Variable characteristics of bacteriocin-producing *Streptococcus salivarius* strains isolated from Malaysian subjects. *PLoS One*. 2014 Jun 18;9(6).
8. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3).

9. Passariello C, di Nardo F, Polimeni A, di Nardo D, Testarelli L. Probiotic streptococcus salivarius reduces symptoms of denture stomatitis and oral colonization by Candida Albicans. Applied Sciences (Switzerland). 2020 May 1;10(9).
10. James KM, MacDonald KW, Chanyi RM, Cadieux PA, Burton JP. Inhibition of Candida albicans biofilm formation and modulation of gene expression by probiotic cells and supernatant. J Med Microbiol. 2016 Apr 1;65(4):328–36.
11. Kaklamanos EG, Nassar R, Kalfas S, al Halabi M, Kowash M, Hannawi H, et al. A single-centre investigator-blinded randomised parallel group clinical trial to investigate the effect of probiotic strains Streptococcus salivarius M18 and Lactobacillus acidophilus on gingival health of paediatric patients undergoing treatment with fixed orthodontic appliances: Study protocol. BMJ Open. 2019 Sep 1;9(9).
12. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic Streptococcus salivarius K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. Probiotics Antimicrob Proteins. 2017 Jun 1;9(2):102–10.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations., World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. 50 p.
14. Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Food and Chemical Toxicology. 2011 Sep;49(9):2356–64.
15. Laws GL, Hale JDF, Kemp RA. Human Systemic Immune Response to Ingestion of the Oral Probiotic Streptococcus salivarius BLIS K12. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Dec 1;13(6):1521–9.
16. Mokhtar M, Rismayuddin NAR, Mat Yassim AS, Ahmad H, Abdul Wahab R, Dashper S, et al. Streptococcus salivarius K12 inhibits Candida albicans

aggregation, biofilm formation and dimorphism. *Biofouling*. 2021;37(7):767–76.

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
18. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030 [Internet]. Geneva; 2022.

