

*Evelyn Carmo Oliveira*

**Crianças e adolescentes com diabetes mellitus possuem maior colonização oral por *Candida* que crianças e adolescentes saudáveis?**

**Uma revisão sistemática e meta-análise**

*Evelyn Carmo Oliveira*

**Crianças e adolescentes com diabetes mellitus possuem maior colonização oral por *Candida* que crianças e adolescentes saudáveis?**

**Uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Campus de Araçatuba, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências – Área Saúde Bucal da Criança.

Aluna: Evelyn Carmo Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Douglas Roberto Monteiro

Coorientador: Prof. Dr. Caio Sampaio

Araçatuba  
2024

Catálogo-na-Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

O48c

Oliveira, Evelyn Carmo.

Crianças e adolescentes com *diabetes mellitus* possuem maior colonização oral por *Candida* que crianças e adolescentes saudáveis? uma revisão sistemática e meta-análise / Evelyn Carmo Oliveira. - Araçatuba, 2024  
56 f.: il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Orientador: Prof. Douglas Roberto Monteiro  
Coorientador: Prof. Caio Sampaio

1. Adolescente 2. *Candida albicans* 3. Criança 4. *Diabetes mellitus* I. T.

Black D27  
CDD 617.645

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550

## *Dados Curriculares*

Evelyn Carmo Oliveira

### **Nascimento**

25/10/1984 – Goiânia-GO

### **Filiação**

José Rosa de Oliveira e Silvia Sousa Oliveira

### **2016/2021**

Curso de Graduação em Odontologia pelo Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA.

### **2018**

Participação em projeto de extensão, Prevenção: O caminho para saúde bucal pelo Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA.

### **2021/2023**

Curso de Especialização em Odontopediatria Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP/ULBRA.

### **2022-2024**

Desenvolvimento do Projeto de Mestrado com o auxílio da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior - Capes.

## ***Dedicatória***

*Aos meus filhos:*

*Arthur, Gabriel, Helena e Isabela. Vocês trouxeram  
grandeza à minha vida, me estimulando a evoluir a cada  
dia, e com vocês, experimento o sentimento mais próximo  
que posso imaginar do amor de Deus.*

*E a todos aqueles que, como eu, admiram a Odontopediatria.*

## *Agradecimentos*

Agradeço a Deus pelas oportunidades a mim concedidas. Agradeço aos meus pais e irmãos pelo carinho e atenção que sempre ofertaram a mim.

Aos meus filhos, agradeço de modo incondicional, pelo amor, compreensão, pela presença constante, incentivo e paciência, me fazendo sempre acreditar que em Deus, podemos todas as coisas.

Ao programa de Pós -graduação em Ciências, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” em especial aos docentes. Os ensinamentos de cada um foram muitos e certamente contribuíram positivamente para a formação de todos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Bolsa de Mestrado e Código de Financiamento 001 pela concessão da bolsa, o meu muito obrigada.

Ao meu orientador, professor Dr. Douglas Roberto Monteiro, pela manifestação de incondicional apoio e disponibilidade, pela compreensão por algumas dilatações, pelo aconselhamento assertivo e pelo estímulo permanente, que muito contribuíram na minha formação.

Ao meu Co-orientador, professor Dr. Caio Sampaio, pela confiança, por prontamente me atender sempre que o procurava e igualmente pelo seu apoio na elaboração deste trabalho.

Aos co-autores e colaboradores, sou muito grata por poder contar com profissionais tão competentes e dedicados. Obrigada pela parceria. A dedicação e trabalho em equipe foi o que nos levou a atingir nosso objetivo.

As colegas de curso pela companhia, amizade e convivência extremamente agradável. Desejo felicidade e muito sucesso, e de coração, que a vida nunca nos afaste totalmente umas das outras.

Quero demonstrar o meu agradecimento, a todos aqueles que, de um modo ou de outro, tornaram possível a realização dessa dissertação.

A todos o meu sincero e profundo Muito Obrigada!

*Deus não cansa, mas descansou. Talvez porque o verdadeiro descanso não seja o remédio para o cansaço, mas sim a recompensa pelo trabalho. O segredo do nosso descanso é trabalhar com Ele.*

*Baseado em Mateus 11:28-30*

## *Resumo*

OLIVEIRA, E.C. **Crianças e adolescentes com diabetes mellitus possuem maior colonização oral por *Candida* que crianças e adolescentes saudáveis? Uma revisão sistemática e meta-análise.** 2024 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências, área Saúde Bucal da Criança) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba 2024.

**Objetivo:** Esta revisão sistemática comparou a colonização oral por *Candida* entre crianças e adolescentes diabéticos *versus* saudáveis, e entre diabéticos com bom e mau controle glicêmico. Uma pesquisa eletrônica foi realizada em seis diferentes bases de dados, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane e Lilacs. **Metodologia:** O protocolo dessa revisão foi baseado nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*, enquanto o risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta *Critical Appraisal* do *Joanna Briggs Institute*. Para avaliar a relação entre *Candida*/levedura oral e diabetes mellitus, seis meta-análises foram realizadas comparando diabéticos com hemoglobina glicada (HbG) > 7,5% *versus* não diabéticos, diabéticos com HbG < 7,5% *versus* não diabéticos e diabéticos com HbG > 7,5% *versus* diabéticos com HbG < 7,5%. A certeza de evidência foi avaliada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. **Resultados:** Ao se comparar crianças e adolescentes diabéticos com HbG < 7,5% *versus* não diabéticos e HbG > 7,5% *versus* HbG < 7,5%, diferenças significativas não foram observadas em relação à carga fúngica e à chance de detecção de *Candida*/leveduras. Por sua vez, crianças e adolescentes diabéticos com HbG > 7,5% apresentaram maior chance de detecção de *Candida albicans* do que não diabéticos (OR 2,329 [1,105; 4,908], p=0,026). Contudo, ambos os grupos apresentaram a mesma chance de detecção de leveduras não especificadas e a mesma carga fúngica. **Conclusão:** Foi possível concluir que somente a frequência de detecção de *C. albicans* foi significativamente maior para os indivíduos diabéticos com mau controle glicêmico em comparação aos indivíduos saudáveis, com uma certeza de evidência classificada como muito baixa para todas as análises.

**Palavras-chave:** Adolescentes, *Candida albicans*, Crianças, Diabetes mellitus.

## *Abstract*

OLIVEIRA, E.C. **Do children and adolescents with diabetes mellitus have greater oral *Candida* colonization than healthy children and adolescents? A systematic review and meta-analysis.** 2024 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências, área Saúde Bucal da Criança) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba 2024.

**Aim:** This systematic review compared the oral colonization by *Candida* between diabetic *versus* healthy children and adolescents, and between diabetics with good and poor glycemic control. An electronic search was performed in six different databases, including PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane, and Lilacs. **Method:** The protocol for this review was based on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, while the risk of bias was assessed according to the Joanna Briggs Institute's Critical Appraisal tool. To evaluate the relationship between oral *Candida*/yeasts and diabetes mellitus, six meta-analyses were performed comparing diabetics with glycated hemoglobin (GH) > 7.5% *versus* non-diabetics, diabetics with GH < 7.5% *versus* non-diabetics, and diabetics with GH > 7.5% *versus* diabetics with GH < 7.5%. The certainty of the evidence was assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. **Results:** When comparing diabetic children and adolescents with GH < 7.5% *versus* non-diabetics and GH > 7.5% *versus* GH < 7.5%, no significant differences were observed concerning fungal load and chance of detecting *Candida*/yeasts. In turn, diabetic children and adolescents with GH > 7.5% had a greater chance of detecting *Candida albicans* than non-diabetics (OR 2.329 [1.105; 4.908], p=0.026). However, both groups had the same chance of detecting unspecified yeasts and the same fungal load. **Conclusion:** In conclusion, only the frequency of *C. albicans* detection was significantly higher for diabetic individuals with poor glycemic control compared to healthy individuals, with a certainty of evidence classified as very low for all analyses.

**Keywords:** Adolescents, *Candida albicans*, Children, Diabetes mellitus.

## *Lista de Figuras*

|                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Box 1.</b> Estratégia de busca para cada base de dados .....                                                                                                                                                    | 30 |
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma de seleção dos estudos, apresentando os números de estudos identificados, triados, elegíveis e incluídos na revisão.....                                                               | 37 |
| <b>Figura 2.</b> Forest plot da relação entre <i>Candida</i> /levedura oral e diabetes mellitus (não diabéticos <i>versus</i> GH<7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos(b).....  | 38 |
| <b>Figura 3.</b> Forest plot da relação entre <i>Candida</i> /levedura oral e diabetes mellitus (não diabéticos <i>versus</i> GH>7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos (b)..... | 39 |
| <b>Figura 4.</b> Forest plot da relação entre <i>Candida</i> /levedura oral e diabetes mellitus (GH<7,5% <i>versus</i> GH>7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos (b).....        | 40 |

## *Lista de Tabelas*

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Principais características dos estudos incluídos na presente revisão.....                                  | 32 |
| <b>Tabela 2.</b> Risco de viés dos estudos caso-controle (Ferramenta de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs) ..... | 34 |
| <b>Tabela 3.</b> Certeza de evidência dos resultados quantitativos.....                                                     | 35 |

## *Lista de Abreviaturas*

ADA - ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES

DM - DIABETES MELLITUS

DMT1 - DIABETES MELLITUS TIPO 1

DMT2 - DIABETES MELLITUS TIPO 2

GRADE - CLASSIFICAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES, AVALIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

HBG - HEMOGLOBINA GLICADA

IC - INTERVALO DE CONFIANÇA

DM - DIFERENÇA MÉDIA

PCR - REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

PRISMA - ITENS DE RELATÓRIO PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE

PROSPERO - REGISTRO PROSPECTIVO INTERNACIONAL DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

UFCS - UNIDADES FORMADORAS DE COLÔNIAS

## *Sumário*

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO                                                           | 13 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS                                                  | 15 |
| 2.1. Protocolo e registro                                               | 15 |
| 2.2. Critérios de elegibilidade                                         | 15 |
| 2.3. Fontes de informação e estratégia de busca                         | 15 |
| 2.4. Seleção dos estudos e extração de dados                            | 16 |
| 2.5. Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos | 17 |
| 2.6. Síntese quantitativa (meta-análise)                                | 17 |
| 2.7. Avaliação da certeza de evidência                                  | 18 |
| 3. RESULTADOS                                                           | 18 |
| 3.1. Seleção dos estudos                                                | 18 |
| 3.2. Características dos estudos                                        | 18 |
| 3.3. Qualidade metodológica e risco de viés                             | 20 |
| 3.4. Meta-análise e certeza de evidência                                | 20 |
| 4. DISCUSSÃO                                                            | 21 |
| 5. CONCLUSÃO                                                            | 25 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS                                           | 26 |
| Box 1                                                                   | 30 |
| Tabela 1                                                                | 32 |
| Tabela 2                                                                | 34 |
| Tabela 3                                                                | 35 |
| Figura 1                                                                | 37 |
| Figura 2                                                                | 38 |
| Figura 3                                                                | 39 |
| Figura 4                                                                | 40 |
| ANEXO A – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO                                        | 41 |

## 1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença pertencente ao grupo de distúrbios metabólicos associados a alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e proteínas (Jensen, 2016; Mishra *et al.*, 2019; Babatzia *et al.*, 2020; Hegde *et al.*, 2020; Cui *et al.*, 2022). Sua principal característica é a hiperglicemia resultante da secreção insuficiente de insulina, seja pela resistência à sua ação e/ou pelo aumento da produção de glicose (Kianifar *et al.*, 2022; Zarei *et al.*, 2022). De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA, 2022), a patogenia do DM pode ser dividida em tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2). O DMT1 também é conhecido como diabetes juvenil e leva à deficiência de insulina, enquanto o DMT2 é a forma prevalente em adultos e ocorre devido à perda progressiva de secreção adequada de insulina e resistência insulínica (ElSayed *et al.*, 2023). A depender do controle metabólico e de doenças pré-existentes, as taxas de normalidade ficam em torno de 80-130 mg/dL, para a glicemia de jejum, e < 7,0-7,5%, para a hemoglobina glicada (HbG) (ADA, 2022). Cerca de 66,8% dos pacientes diabéticos apresentam antecedentes familiares diabéticos, sendo o pai ou a mãe os mais frequentes (ADA, 2022; ElSayed *et al.*, 2023).

Dados epidemiológicos mostram que o DM representa um problema de saúde global. A estimativa é de que até 2045 ocorra um aumento de 46% no número de casos, o que corresponde a aproximadamente 783 milhões de pessoas com a doença, dentre as quais 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos (ADA, 2022; ElSayed *et al.*, 2023). O paciente com DM pode apresentar um quadro clínico denominado cetoacidose diabética (Catahay *et al.*, 2022., Santomauro *et al.*, 2023). Além de sintomas clássicos como sede e micção excessiva, os pacientes podem manifestar náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal, respiração profunda/acelerada e hálito cetônico (sobretudo em crianças), podendo evoluir para coma e morte (Catahay *et al.*, 2022; Nguyen *et al.*, 2022). Esse quadro requer um controle adequado da dieta por parte do paciente, uso de medicamentos e manutenção da saúde, uma vez que outras doenças sistêmicas crônicas e bucais podem estar associadas a quadros hiperglicemiantes (Siller *et al.*, 2020; Van Name *et al.*, 2020; Valaiyapathi *et al.*, 2020; ADA, 2022; Cobas *et al.*, 2022).

Considerando o nível elevado de glicose no ambiente oral e a resposta imune alterada ou inibida do hospedeiro, diferenças podem ser encontradas no microbioma oral em pacientes diabéticos em comparação a indivíduos saudáveis (Ferizi *et al.*, 2018; Pachónski *et al.*, 2021; Ferizi *et al.*, 2022; Carelli *et al.*, 2023). Nesse sentido, infecções fúngicas são comuns em pacientes diabéticos. As espécies de *Candida* são frequentemente encontradas em pacientes com mau controle glicêmico, e a maior carga oral de leveduras está associada ao aumento dos níveis de glicose na saliva (Lydia *et al.*, 2016). A candidíase oral acomete indivíduos de todas as idades e apresenta diversas formas clínicas, incluindo a pseudomembranosa, a eritematosa, a hiperplásica e as lesões associadas à *Candida*, como queilites e estomatites (Costa *et al.*, 2016; Rafatjou *et al.*, 2016; Chouhan *et al.*, 2019; Nouraei *et al.*, 2021; Selway *et al.*, 2023).

*Candida albicans* é a espécie fúngica mais virulenta do gênero e também a mais prevalente na cavidade oral de diabéticos e não-diabéticos, principalmente devido à sua maior atividade enzimática hidrolítica e capacidade de formação de biofilmes, os quais são importantes fatores de virulência relacionados à patogenia das candidíases orais (Javed *et al.*, 2014; Lydia *et al.*, 2016). Contudo, a presença de *Candida* não parece ser um indicador obrigatório da doença, mesmo em pacientes diabéticos, e o componente bacteriano do microbioma oral também pode estar associado aos casos de candidíase, dependendo do tipo de microrganismo e da área analisada (Nouraei *et al.*, 2021; Sampaio *et al.*, 2023). Nesse sentido, faltam evidências científicas mais conclusivas sobre uma possível associação entre colonização oral por *Candida* e DM, principalmente em crianças e adolescentes. Portanto, o objetivo dessa revisão sistemática foi comparar a colonização oral por *Candida* entre crianças e adolescentes diabéticos *versus* saudáveis, e entre diabéticos com bom e mau controle glicêmico. A hipótese de nulidade foi de que a colonização oral por *Candida* não diferiria entre os grupos avaliados.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. Protocolo e registro

O protocolo dessa revisão sistemática e meta-análise foi baseado nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021) e cadastrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO, CRD42023461946).

### 2.2. Critérios de elegibilidade

Duas questões de pesquisa foram elaboradas para o presente estudo: 1) Crianças e adolescentes com DM possuem maior colonização oral por *Candida* que crianças e adolescentes saudáveis? 2) Existe diferença na colonização oral por *Candida* entre crianças e adolescentes diabéticos com bom e com mau controle glicêmico? Para responder a essas questões, foram selecionados estudos observacionais que investigaram a ocorrência de *Candida* na saliva ou mucosa de crianças e adolescentes de até 18 anos, comparando diabéticos com não diabéticos. Estudos observacionais comparando a presença de *Candida* na saliva ou mucosa de crianças e adolescentes diabéticos com bom controle glicêmico ( $HbG < 7,5\%$ ) *versus* mau controle glicêmico ( $HbG > 7,5\%$ ) também foram incluídos na presente revisão. Por sua vez, estudos retrospectivos, relatos de casos, revisões de literatura, revisões sistemáticas, cartas ao editor e estudos sem humanos foram excluídos. Nenhuma restrição foi imposta no que diz respeito aos métodos diagnósticos da diabetes, nem em relação ao idioma ou ano de publicação dos estudos. Consequentemente, a seguinte estratégia PECO foi elaborada: P (*Patients* - crianças e adolescentes de até 18 anos); E (*Exposure* - diabetes mellitus); C (*Comparison* - crianças e adolescentes saudáveis ou crianças e adolescentes diabéticos com diferentes dosagens de HbG); O (*Outcome* - quantificação de *Candida* ou leveduras).

### 2.3. Fontes de informação e estratégia de busca

Dois autores (ECO e CS) realizaram uma pesquisa eletrônica, de forma independente, em março de 2023, nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane e Lilacs. As buscas foram atualizadas até janeiro de 2024 por criação de alertas para monitorar o status de cada base de dados. Além disso, uma busca manual foi realizada para identificar estudos que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade e que não haviam sido localizados na pesquisa eletrônica. Para localizar pesquisas em desenvolvimento ou não publicadas, o site ClinicalTrials.gov foi utilizado, enquanto a literatura não revisada por pares foi examinada usando o banco de dados OpenGrey. Os termos de pesquisa foram adaptados de acordo com as regras de sintaxe de cada base de dados. Durante toda etapa de pesquisa eletrônica, os autores foram orientados por uma bibliotecária.

O Box 1 exibe a estratégia de busca adotada para cada base de dados, bem como os resultados obtidos em termos de números de trabalhos localizados. Todas as referências encontradas foram importadas e as duplicatas foram removidas usando o Software Endnot Web. Finalmente, as referências foram organizadas em um arquivo do Microsoft Word para facilidade de leitura.

#### ***2.4. Seleção dos estudos e extração de dados***

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira, os títulos e resumos das referências recuperadas nas buscas foram avaliados por dois autores (ECO e LPC). Aquelas referências cujos títulos e resumos atenderam aos critérios de elegibilidade foram selecionadas e os textos completos, avaliados na segunda etapa. Referências cujos textos completos atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídas no presente estudo. Um terceiro autor (DRM) foi consultado para resolução de divergências entre os dois primeiros autores com relação à inclusão ou exclusão de referências bibliográficas. Para a extração de dados, um autor (ECO) coletou as informações relevantes dos artigos, enquanto um segundo autor (DRM) as revisou. As seguintes variáveis foram coletadas dos artigos: autor/ano, tipo de estudo, número de participantes com e sem DM, média de idade, sexo, outras condições sistêmicas envolvidas, uso de medicamentos, área examinada, métodos

de quantificação de *Candida*/leveduras, valores de HbG, carga de *Candida*/leveduras e frequência de detecção de *Candida*.

### 2.5. Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos

Essa análise foi realizada por um autor (ECO), o qual avaliou a possibilidade de viés no desenho, execução e análise dos dados dos artigos incluídos na revisão. Os resultados foram, posteriormente, confirmados por um segundo pesquisador (CS). Para isso, a ferramenta *Critical Appraisal* do Joanna Briggs Institute (Moola et al., 2017) foi utilizada para estudos de caso-controle. Os autores julgaram a qualidade metodológica como sendo “alta” (quando o item recebeu “sim”), “não clara” (quando o item recebeu “pouco claro”) ou “baixa” (quando o item recebeu “não”). Os critérios de avaliação compreenderam 10 itens, os quais foram avaliados para classificação dos estudos. Como pontos de corte, estudos com escores de 0 a 3, 4 a 6 e 7 a 10 foram classificados como “alto”, “moderado” e “baixo” risco de viés, respectivamente. Possíveis divergências entre os autores foram resolvidas por meio de reunião de consenso ou pela ajuda de um terceiro autor (DRM).

### 2.6. Síntese quantitativa (meta-análise)

Para avaliar a relação entre *Candida*/levedura oral e DM, os dados extraídos foram analisados utilizando o software Comprehensive Meta-análise V4. Dados dicotômicos foram analisados incluindo a prevalência da presença de *Candida*/levedura oral (eventos) e o número total de indivíduos nos grupos caso e controle, o que possibilitou calcular a Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para análise dos dados contínuos, foi considerada a média e o desvio padrão das unidades formadoras de colônia (UFCs) de *Candida*/levedura e o número total de indivíduos em cada grupo, permitindo calcular a diferença média (MD) com um IC de 95%. Três meta-análises foram realizadas para dados dicotômicos e três para dados contínuos comparando HbG > 7,5% versus não diabéticos, HbG < 7,5% versus não diabéticos e HbG > 7,5% versus HbG < 7,5%.

Foram empregados modelos de efeitos aleatórios (Borenstein *et al.*, 2009) e a heterogeneidade foi testada pelo índice  $I^2$ .

### **2.7. Avaliação da certeza de evidência**

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Ryan & Hill, 2016) foi utilizado para graduar a certeza de evidência dos resultados. Os estudos observacionais começam como baixa evidência, e a certeza de evidência diminui para muito baixa se estiverem presentes problemas sérios ou muito sérios relacionados ao risco de viés, inconsistência, indiretividade, imprecisão e viés de publicação. Além disso, a certeza de evidência pode ser aumentada se a magnitude do efeito for grande ou muito grande, ou se o efeito de todos os fatores de confusão plausíveis for reduzir o efeito, ou sugerir um efeito espúrio.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Seleção dos estudos**

A Figura 1 ilustra o número de estudos identificados e recuperados para a presente revisão. Do total de 17.243 referências recuperadas, 12.947 foram excluídas por serem referências duplicadas. Os títulos e resumos de 4.296 referências foram avaliados na etapa 1 para aplicação dos critérios de elegibilidade. Dessas, 4.184 referências não preencheram os critérios de elegibilidade e foram excluídas. Na etapa 2, após a avaliação do texto completo de 112 referências, 77 não preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram excluídas, e 35 referências possivelmente elegíveis passaram por nova leitura, sendo que somente 4 atenderam a todos os critérios estabelecidos (Costa *et al.*, 2017; Babatzia *et al.*, 2020; Pachoński *et al.* 2021; Carelli *et al.*, 2023).

### **3.2. Características dos estudos**

A Tabela 1 exibe as características dos estudos incluídos na revisão. Todos os 04 estudos caso-controle incluídos foram redigidos em inglês e publicados entre os anos de 2017 a 2023. Um total de 346 indivíduos apresentavam DMT1, enquanto o número de indivíduos controle (sem diabetes) foi de 167. A idade dos indivíduos com e sem DMT1 variou de 5 a 18 anos. Dentre os indivíduos diabéticos, 190 e 156 mostraram mau ( $\text{HbG} > 7,5\%$ ) e bom ( $\text{HbG} < 7,5\%$ ) controle glicêmico, respectivamente. Em todos os estudos, a dosagem de HbG foi realizada por meio de testes bioquímicos. Somente 1 estudo não utilizou grupo controle (Carelli *et al.*, 2023).

Em 3 estudos o número de meninos foi maior do que o de meninas (Costa *et al.*, 2017; Pachoński *et al.* 2021; Carelli *et al.*, 2023). Em nenhum estudo foi relatado outras comorbidades associadas. Nos 4 estudos os indivíduos faziam uso de insulina (Costa *et al.*, 2017; Babatzia *et al.*, 2020; Pachoński *et al.* 2021; Carelli *et al.*, 2023), e somente em 1 estudo foi relatado o uso de hipoglicemiante oral (Babatzia *et al.*, 2020). Sobre a área examinada para verificação da colonização fúngica, 2 estudos coletaram a saliva total expectorada (Babatzia *et al.*, 2020; Carelli *et al.*, 2023), 1 coletou a amostra através de *swab* do fundo da cavidade oral e parte posterior do dorso de língua (Pachoński *et al.* 2021) e 1 coletou a saliva expectorada e *swab* de mucosa jugal (Costa *et al.*, 2017).

Em 2 estudos (Costa *et al.*, 2017; Carelli *et al.*, 2023), a quantificação e/ou detecção de *Candida*/leveduras foram realizadas através da contagem de UFCs e pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). No estudo de Pachoński *et al.* (2021), *Candida*/leveduras foram detectadas por UFCs, enquanto Babatzia *et al.* (2020) usaram a técnica de PCR.

No estudo de Carelli *et al.* (2023), as cargas de *Candida*/leveduras nas amostras de saliva foram de  $0,13 \times 10^4 \pm 0,45$  UFC/mL e  $0,56 \times 10^4 \pm 2,13$  UFC/mL, respectivamente para os pacientes com  $\text{HbG} > 7,5\%$  e  $\text{HbG} \leq 7,5\%$ . Já no estudo de Pachoński *et al.* (2021), a carga fúngica não foi avaliada, mas sim a frequência de detecção de *C. albicans* no fundo da cavidade bucal e parte posterior do dorso da língua. Essa espécie foi detectada em 5 crianças de um total de 25 no grupo controle, em 8 crianças de um total de 25 no grupo  $\text{HbG} > 7,5\%$  e em 4 crianças de um total de 25 no grupo  $\text{HbG} \leq 7,5\%$ . Em um dos estudos (Babatzia *et al.*, 2020), as cargas de *C. albicans* nas amostras

de saliva dos pacientes dos grupos controle,  $HbG \geq 7,5\%$  e  $HbG < 7,5\%$  foram de  $3,13 \pm 1,14$ ,  $3,01 \pm 0,94$  e  $2,87 \pm 0,92$  log UFC/mL, respectivamente. Quanto à detecção de *C. albicans*, a maior frequência foi verificada para o grupo  $HbG \geq 7,5\%$  (13 crianças de um total de 35). Em outro estudo, tanto a carga quanto a frequência de detecção de *Candida*/leveduras foram maiores nas amostras de saliva comparadas com as de mucosa (Costa *et al.*, 2017). Em relação à carga de *Candida*/leveduras, os maiores valores médios foram observados para os pacientes com  $HbG > 7,5\%$ , com valores de  $154 \pm 280$  UFC/mL nas amostras de saliva e  $126 \pm 291$  UFC/swab nas amostras de mucosa. Por sua vez, as maiores frequências de detecção fúngica foram vistas no grupo controle, sendo 42 indivíduos de um total de 72 para as amostras de saliva, e 30 indivíduos de um total de 72 para as amostras de mucosa.

### 3.3. Qualidade metodológica e risco de viés

Os resultados da análise metodológica e do risco de viés dos 4 estudos incluídos na revisão estão apresentados na Tabela 2. A concordância entre os dois pesquisadores quanto aos itens avaliados foi de 100%. No geral, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés, pois 3 trabalhos obtiveram pontuação 8 (Costa *et al.*, 2017; Babatzia *et al.*, 2020; Pachónski *et al.*, 2021) e um estudo apresentou pontuação 7 (Carelli *et al.*, 2023). A maior preocupação foi quanto à identificação e manejo de fatores de confusão, pois 3 estudos identificaram problemas nesse aspecto (Costa *et al.*, 2017; Babatzia *et al.*, 2020; Pachónski *et al.*, 2021). Por outro lado, para Carelli *et al.* (2023) foi encontrado um grande problema no que diz respeito à avaliação dos casos e controles, pois não correspondiam adequadamente aos mesmos critérios para identificação de casos e controles.

### 3.4 Meta-análise e certeza de evidência

Quatro estudos foram incluídos nas diferentes análises quantitativas. Crianças e adolescentes diabéticos com  $HbG < 7,5\%$  e não diabéticos apresentaram chance semelhante de detecção de *C. albicans* (OR 1,114 [0,501; 2,478],  $p=0,791$ ) e de leveduras não especificadas (OR 0,859 [0,497;

1,4483],  $p=0,585$ ,  $I^2=0\%$ ; Fig. 2). Além disso, a mesma tendência foi observada ao se analisar a média de UFCs de *C. albicans* e de leveduras não especificadas (MD -0,309 [-0,689, 0,070],  $p=0,110$ ,  $I^2=0\%$ ; Fig. 2). A certeza de evidência foi muito baixa para ambas as análises (Tabela 3).

Crianças e adolescentes diabéticos com  $HbG > 7,5\%$  apresentaram maior chance de detecção de *C. albicans* do que não diabéticos (OR 2,329 [1,105; 4,908],  $p=0,026$ ; Fig. 3). Contudo, ambos os grupos apresentaram a mesma chance de detecção de leveduras não especificadas (OR 1,198 [0,741; 1,937],  $p=0,460$ ,  $I^2=62\%$ ), bem como média de UFCs de *C. albicans* e de leveduras não especificadas semelhantes (MD -0,212 [-0,591, 0,167],  $p=0,272$ ,  $I^2=0\%$ ; Fig. 3). A certeza de evidência foi muito baixa para ambas as análises (Tabela 3).

Crianças e adolescentes diabéticos com  $HbG > 7,5\%$  e  $HbG < 7,5\%$  apresentaram chance semelhante de detecção de *C. albicans* (OR 2,135 [0,948; 4,810],  $p=0,067$ ) e de leveduras não especificadas (OR 1,468 [0,875; 2,514],  $p=0,162$ ,  $I^2=0\%$ ; Fig. 4). Quanto à média de UFCs de *C. albicans* e de leveduras não especificadas, ambos os grupos não diferiram entre si (MD -0,085 [-0,458, 0,287],  $p=0,654$ ,  $I^2=0\%$ ; Fig. 4). A certeza de evidência foi muito baixa para ambas as análises (Tabela 3).

#### 4. DISCUSSÃO

O DMT1 é uma endocrinopatia de etiologia autoimune observada com maior frequência em crianças (Canivell & Gomis, 2014), e que está associado ao mau funcionamento do pâncreas em decorrência da destruição e redução das células beta das ilhotas pancreáticas (Sakaguchi *et al.*, 2013). Com a redução dessas células, ocorre também uma redução na produção de insulina, excesso de glicose na corrente sanguínea e desequilíbrio no sistema imunológico, tornando o indivíduo mais susceptível a infecções, como as candidíases (Narendran *et al.*, 2005; Sakaguchi *et al.*, 2013). Entretanto, apesar do DM ser um dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de candidíases orais, faltam evidências mais conclusivas na literatura sobre uma possível relação entre DM e colonização oral por fungos em crianças e adolescentes, o que motivou a presente investigação. A

hipótese de nulidade testada foi aceita parcialmente, já que os resultados quantitativos demonstraram uma diferença significativa na detecção de *C. albicans* somente entre pacientes saudáveis *versus* diabéticos com HbG > 7,5%, com maiores valores para o último grupo.

Diante de estados hiperglicêmicos não controlados, o desempenho das glândulas salivares fica alterado em virtude da deposição de proteínas da matriz extracelular nos adenômeros (Rohani, 2019), afetando tanto a composição quanto o fluxo salivar (Carramolino-Cuéllar *et al.*, 2018). Com a diminuição do volume salivar, a autolimpeza fisiológica da cavidade bucal fica comprometida, favorecendo a multiplicação microbiana. Além disso, pode ocorrer uma redução na quantidade de lisozimas e aglutininas salivares, as quais são enzimas com ação antimicrobiana (Cui *et al.*, 2022). Todos esses eventos, isoladamente ou em associação, justificam a maior frequência de detecção de *C. albicans* na cavidade bucal de crianças e adolescentes diabéticos com mau controle glicêmico observada no presente estudo. Quadros de neutropenias e concentrações elevadas de glicose (Lydia *et al.*, 2016) e de mucina (Rohani, 2019) na saliva desse grupo de pacientes podem ter levado a uma maior adesão e colonização dos tecidos bucais por *C. albicans*. Esta espécie fúngica é frequentemente a mais isolada da saliva e dos tecidos bucais de pacientes saudáveis (Kim *et al.*, 2017; Koo *et al.*, 2018; Ellepola *et al.*, 2019), mudando seu estado de microrganismo comensal para patogênico em indivíduos imunocomprometidos, como em alguns casos de DM em uso de insulina (Negrini *et al.*, 2021; Gao *et al.*, 2022). Nas situações de disbiose, *C. albicans* e outras espécies de *Candida* não *albicans* comportam-se como um colonizador secundário podendo invadir e destruir os tecidos do hospedeiro como resultado da atividade aumentada de enzimas hidrolíticas, incluindo esterases, fosfolipases e proteinases (Negrini *et al.*, 2021; Nouraei *et al.*, 2021; Selway *et al.*, 2023).

Todos os eventos acima mencionados, contudo, não devem ter ocorrido para as crianças e adolescentes diabéticos com bom controle glicêmico, motivo pelo qual não existiram diferenças significativas na carga e frequência de detecção de *Candida*/leveduras em comparação ao grupo de indivíduos saudáveis. Esses achados podem estar associados aos níveis normais de glicose no sangue e na saliva dos indivíduos com HbG < 7,5%, além da manutenção da saúde oral através do

bom controle de biofilme com escovação e uso de fio dental, muitas vezes sob vigilância dos pais. Essa última hipótese tem total fundamento se considerarmos que um estudo prévio verificou que crianças e adolescentes diabéticos com mau controle glicêmico tiveram uma quantidade de biofilme dental significativamente maior do que os pacientes diabéticos com bom controle glicêmico e saudáveis (Babatzia *et al.*, 2020).

No presente estudo, a frequência de detecção de leveduras não especificadas e a carga de *Candida*/leveduras não foram estatisticamente diferentes entre indivíduos saudáveis e diabéticos com mau controle glicêmico, contrariamente ao que ocorreu para a detecção de *C. albicans*. Ao se comparar pacientes diabéticos com diferentes níveis glicêmicos, diferenças na colonização oral por fungos também não foram detectadas. A grande variabilidade entre os estudos usados nas meta-análises no que diz respeito ao tipo de amostra biológica, métodos de detecção fúngica e características dos pacientes pode explicar as tendências encontradas. Quanto às amostras biológicas analisadas, elas foram constituídas de saliva expectorada ou *swab* de mucosa de diferentes áreas, o que pode gerar resultados diferentes de colonização oral, visto que as espécies fúngicas aderidas às mucosas podem não ser as mesmas presentes na saliva (Costa *et al.*, 2017). Para a detecção e quantificação fúngicas, os estudos usaram a contagem clássica de UFCs em meios de cultura ágar ou PCR em tempo real, o que pode ter afetado a sensibilidade de detecção e identificação dos microrganismos, principalmente se considerarmos que alguns meios de cultura fornecem apenas uma identificação presuntiva da espécie microbiana.

Em relação às características da população estudada, as amostras envolveram indivíduos de ambos os sexos e pertencentes a diferentes ciclos da vida (infância e adolescência). Sabe-se que existem diferenças hormonais e imunológicas importantes entre crianças e adolescentes e entre meninos e meninas (Beck *et al.*, 2019), o que pode afetar a composição do microbioma oral (Kaan *et al.*, 2021; Baker *et al.*, 2023), tanto no estado de saúde quanto no de doença. Os indivíduos também não apresentavam outras comorbidades sistêmicas, as quais poderiam potencializar tanto os quadros hiperglicêmicos como a colonização oral por fungos. Os hábitos de higiene bucal e o

tipo de dieta também têm impacto na quantidade de biofilme dental e na diversidade microbiana. Por exemplo, em pacientes sem DM ou naqueles com DMT1 que precisam lidar com situações de hipoglicemia, o consumo frequente de sacarose gera um ambiente bucal ácido, favorecendo o desenvolvimento de espécies acidogênicas e acidúricas, como *Streptococcus mutans* e *C. albicans*. Por outro lado, leveduras típicas de alguns alimentos podem ser detectadas na cavidade oral.

Outros aspectos que podem ajudar a explicar as semelhanças estatísticas para a maior parte das comparações avaliadas neste estudo são o baixo número de indivíduos dos grupos caso e controle, devido ao número pequeno de estudos incluídos na revisão, bem como o número discrepante entre indivíduos dos grupos caso e controle. A soma total do número de participantes dos 4 estudos foi de 513, sendo 346 indivíduos com DMT1 e 167 saudáveis. Em 3 estudos o número de indivíduos do grupo caso foi sempre maior do que o do controle (Costa *et al.*, 2017; Babatzia *et al.*, 2020; Pachonński *et al.* 2021), enquanto 1 estudo não incluiu um grupo controle (Carelli *et al.*, 2023). Ainda assim, os estudos incluídos mostraram baixo risco de viés, com pontuação variando de 7 a 8, segundo a ferramenta *Critical Appraisal* do *Joanna Briggs Institute*. Por sua vez, a abordagem GRADE revelou um nível de evidência muito baixo para todas as análises, devido à própria natureza do estudo (caso-controle), aos problemas metodológicos, ao número de participantes/eventos e à grande variação nas estimativas de efeitos entre os estudos. Analisados em conjunto, esses aspectos evidenciam a necessidade de estudos futuros, preferencialmente longitudinais retrospectivos ou prospectivos, envolvendo menor variabilidade metodológica e numérica entre indivíduos saudáveis e diabéticos. Esses estudos permitiriam a obtenção de dados relevantes a longo prazo sobre a colonização oral por fungos em crianças diabéticas e possíveis manifestações bucais de candidíase em outros ciclos da vida. Ainda, permitiriam o monitoramento dos níveis glicêmicos e dos estados de saúde sistêmica e bucal, possibilitando o estabelecimento de possíveis correlações com a colonização oral por fungos. Finalmente, esses estudos contribuiriam para reduzir o risco de viés e aumentar a certeza de evidência na temática estudada, auxiliando

médicos e dentistas na tomada de decisões clínicas durante o manejo de crianças e adolescentes diabéticos.

Também deve ser destacado que os participantes dos 4 estudos incluídos não apresentavam sinais clínicos de candidíase oral, exceto 2 pacientes do estudo de Costa *et al.* (2017). A análise da colonização oral por fungos, mesmo que de forma passiva, se reveste de grande importância clínica, visto que este tipo de colonização é considerado um biomarcador preditivo para o desenvolvimento futuro de candidíase bucal em indivíduos imunocomprometidos (Leon *et al.*, 2009). Desse modo, considerando a maior frequência de detecção de *C. albicans* em crianças e adolescentes diabéticos com mau controle glicêmico encontrada no presente estudo, a colonização oral por fungos seria um biomarcador necessário para a implementação de tratamentos odontológicos mais personalizados e individualizados. Estes incluem, mas não se limitam ao uso de probióticos ou paraprobióticos para evitar a disbiose do microbioma oral, reforço educativo quanto aos hábitos de higiene bucal e maior periodicidade de visitas ao dentista visando à redução de lesões bucais e de estados infecciosos. Nesse contexto, o dentista deveria fazer parte de uma equipe multidisciplinar composta por outros profissionais da saúde, convergindo esforços visando à saúde geral do paciente diabético.

## 5. CONCLUSÃO

Diante dos achados do presente estudo foi possível concluir que a colonização oral por *Candida*/leveduras não diferiu entre crianças e adolescentes diabéticos com bom controle glicêmico *versus* saudáveis, nem entre indivíduos diabéticos com bom e mau controle glicêmico. Entretanto, a frequência de detecção de *C. albicans* foi significativamente maior para os indivíduos com mau controle glicêmico em comparação aos indivíduos saudáveis. Estudos adicionais comparando a colonização oral por outros grupos de microrganismos entre pacientes com DM e saudáveis devem ser estimulados e poderão trazer contribuições importantes para o manejo dos diabéticos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association; Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care* 1 January 2022; **45** (Supplement 1):S1-S2.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;**45**(Supplement 1):S208-S231.
- Babatzia A, Papaioannou W, Stavropoulou A, et al. Clinical and microbial oral health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int Dent J*. 2020;**70**(2):136-144.
- Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol*. 2024;**22**(2):89-104.
- Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;**13**(4):614-626.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. New York, NY: John Wiley & Sons Ltd, 2009.
- Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmun Rev*. 2014;**13**(4-5):403-407.
- Carramolino-Cuellar E, Lauritano D, Silvestre FJ, Carinci F, Lucchese A, Silvestre-Rangil J. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med*. 2018;**47**(5):526-530.
- Catahay JA, Polintan ET, Casimiro M, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2022;**54**:74-79.
- Carelli M, Maguolo A, Zusi C, et al. Oral Microbiota in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Novel Insights into the Pathogenesis of Dental and Periodontal Disease. *Microorganisms*. 2023;**11**(3):668.
- Costa AL, Silva BMA, Soares R, et al. Type 1 diabetes in children is not a predisposing factor for oral yeast colonization. *Med Mycol*. 2017;**55**(4):358-367.
- Cui Y, Zhang H, Zhu J, Liao Z, Wang S, Liu W. Correlations of Salivary and Blood Glucose Levels among Six Saliva Collection Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;**19**(7):4122.
- Chouhan S, Kallianpur S, Prabhu KT, Tijare M, Kasetty S, Gupta S. Candidal Prevalence in Diabetics and its Species Identification. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;**9**(1):49-54.
- Cui Y, Zhang H, Zhu J, Liao Z, Wang S, Liu W. Correlations of Salivary and Blood Glucose Levels among Six Saliva Collection Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;**19**(7):41-22.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. On behalf of the American Diabetes Association (ADA). *Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes*. 2023; **14**(46):S230-S253.

- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;**46**(1):S254-S266.
- Ellepola K, Truong T, Liu Y, et al. Multi-omics Analyses Reveal Synergistic Carbohydrate Metabolism in *Streptococcus mutans*-*Candida albicans* Mixed-Species Biofilms. *Infect Immun*. 2019;**87**(10):e00339-19.
- Ferizi L, Dragidella F, Spahiu L, Begzati A, Disha M, Pustina T, Murtezani A, Prokshi R, Stanovic E. Oral Health and Salivary Status in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2018;**11**(3):931-937.
- Ferizi L, Bimbashi V, Kelmendi J. Association between metabolic control and oral health in children with type 1 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2022;**22**(1):502.
- Gao L, Cheng Z, Zhu F, Bi C, Shi Q, Chen X. The Oral Microbiome and Its Role in Systemic Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Big Data Analysis. *Front Big Data*. 2022;**5**:927520.
- Hegde SS, Sattur AP, Bargale AB, et al. Estimation and correlation of serum and salivary glucose and immunoglobulin A levels and salivary candidal carriage in diabetic and non-diabetic patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2020;**14**(4):206-213.
- Javed, F., Ahmed, H. B., Mehmood, A., Saeed, A., Al-Hezaimi, K., & Samaranayake, L. P. Association between glycemic status and oral *Candida* carriage in patients with prediabetes. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014; **117**(1), 53–58.
- Jensen RH. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Dan Med J*. 2016;**63**(10):52-88.
- Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2021;**86**(1):123-141.
- Kianifar S, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei-Mahmoudabadi A. Genotypes analysis of *Candida albicans* species complex from healthy individual saliva in Ahvaz, Iran. *Lett Appl Microbiol*. 2022;**75**(4):831-835.
- Kim D, Sengupta A, Niepa TH, et al. *Candida albicans* stimulates *Streptococcus mutans* microcolony development via cross-kingdom biofilm-derived metabolites. *Sci Rep*. 2017;**7**(4)13-32.
- Koo H, Andes DR, Krysan DJ. *Candida*-streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathog*. 2018;**14**(12):e1007342.
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Galván, B., Blanco, A., Castro, C., Balasini, C., Utande-Vázquez, A., González de Molina, F. J., Blasco-Navalproto, M. A., López, M. J., Charles, P. E., Martín, E., Hernández-Viera, M. A., & Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Critical care medicine*. 2009; **37**(5)1624-1633.

- Lydia Rajakumari M, Saravana Kumari P. Prevalence of *Candida* species in the buccal cavity of diabetic and non-diabetic individuals in and around Pondicherry. *J Mycol Med*. 2016;**26**(4):359-367.
- Mishra N, Trivedi A, Gajdhar SK, et al. Correlation of Blood Glucose Levels, Salivary Glucose Levels and Oral Colony Forming Units of *Candida albicans* in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Contemp Dent Pract*. 2019;**20**(4):494-498.
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017.
- Narendran P, Estella E, Furlanos S. Immunology of type 1 diabetes. *QJM*. 2005;**98**(8):547-556.
- Nouraei H, Jahromi MG, Jahromi LR, Zomorodian K, Pakshir K. Potential Pathogenicity of *Candida* Species Isolated from Oral Cavity of Patients with Diabetes Mellitus. *Biomed Res Int*. 2021;**2021**:9982744.
- Negrini TC, Carlos IZ, Duque C, Caiaffa KS, Arthur RA. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*. 2021;**2**:697428.
- Nguyen KT, Xu NY, Zhang JY, et al. Continuous Ketone Monitoring Consensus Report 2021. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;**16**(3):689-715.
- Pachoński M, Koczor-Rozmus A, Mocny-Pachońska K, Łanowy P, Mertas A, Jarosz-Chobot P. Oral microbiota in children with type 1 diabetes mellitus. Microbiota jamy ustnej u dzieci z cukrzycą typu 1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;**27**(2):100-108.
- Rafatjou R, Razavi Z, Tayebi S, Khalili M, Farhadian M. Dental Health Status and Hygiene in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Res Health Sci*. 2016;**16**(3):122-126.
- Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019;**10**(9):485-489.
- Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, Niec RE, Waldmann H. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2013;**13**(6):461-467.
- Sampaio C, Pessan JP, Nunes GP, Magno MB, Maia LC, Exterkate R, Deng D, Monteiro DR. Are the counts of *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus* changed in complete denture wearers carrying denture stomatitis? A systematic review with meta-analyses. *J Prosthet Dent*. 2023;**S0022-3913**(23):180-184.
- Selway CA, Jensen ED, Pena AS, Smart G, Weyrich LS. Type 1 diabetes, periodontal health, and a familial history of hyperlipidaemia is associated with oral microbiota in children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2023;**23**(1):15.
- Siller AF, Tosur M, Relan S, et al. Challenges in the diagnosis of diabetes type in pediatrics. *Pediatr Diabetes*. 2020;**21**(7):1064-1073.

Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):220-229.

Van Name MA, Cheng P, Gal RL, et al. Children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Pediatric Diabetes Consortium Registries: comparing clinical characteristics and glycaemic control. *Diabet Med.* 2020;37(5):863-867.

Zarei N, Roudbary M, Roudbar Mohammadi S, et al. Prevalence, Molecular Identification, and Genotyping of *Candida* Species Recovered from Oral Cavity among Patients with Diabetes Mellitus from Tehran, Iran. *Adv Biomed Res.* 2022;11(1):29.

**Box 1.** Estratégia de busca para cada base de dados (janeiro 2024)

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Pubmed/Medline<br/>(n = 2.320)</p> | <p>((((((((((((((((((Diabetes Mellitus[MeSH Terms]) OR (Diabetes Mellitus[All Fields])) OR (Diabetes Insipidus[All Fields])) OR (Diet, Diabetic[All Fields])) OR (Prediabetic State[All Fields])) OR (Glucose Intolerance[All Fields])) OR (Type 1 diabetes mellitus[MeSH Terms])) OR (Type 1 diabetes mellitus[All Fields])) OR (Diabetes, Juvenile-Onset[All Fields])) OR (Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms])) OR (Diabetes Mellitus, Type 2[All Fields])) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus[All Fields])) OR (Metabolic control[All Fields])) OR (Diabetics[All Fields])) OR (Controlled diabetics[All Fields])) OR (Salivary glucose levels[All Fields])) OR (Type 2 diabetes mellitus[All Fields])) OR (Type 2 diabetics[All Fields])) OR (Uncontrolled diabetics[All Fields])) AND (((((((((((((((((((Candida[MeSH Terms]) OR (Candida[All Fields])) OR (Monilia[All Fields])) OR (Cyberlindnera jadinii[All Fields])) OR (Lindnera jadinii[All Fields])) OR (Pichia jadinii[All Fields])) OR (Saccharomyces jadinii[All Fields])) OR (Torulla utilis[All Fields])) OR (Candida albicans[All Fields])) OR (Dematium albicans[All Fields])) OR (Monilia albicans[All Fields])) OR (Syringospora albicans[All Fields])) OR (Procandida albicans[All Fields])) OR (Procandida stellatoidea[All Fields])) OR (Saccharomyces albicans[All Fields])) OR (Mycotorula albicans[All Fields])) OR (Torulopsis glabrata[All Fields])) OR (C. parapsilosis[All Fields])) OR (Castellania tropicalis[All Fields])) OR (Procandida tropicalis[All Fields])) OR (Monilia tropicalis[All Fields])) OR (Mycotorula tropicalis[All Fields])) OR (Candida species[All Fields])) OR (Candidiasis[All Fields])) OR (Oral candidal carriage[All Fields])) OR (Candida carriage[All Fields])) OR (Candidal colony forming[All Fields])) OR (Candida spp[All Fields]))</p> |
| <p>Scopus<br/>(n = 5.668)</p>         | <p>((Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Insipidus) OR (Diet, Diabetic) OR (Prediabetic State) OR (Glucose Intolerance) OR (Type 1 diabetes mellitus) OR (Diabetes, Juvenile-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Uncontrolled diabetics) OR (Metabolic control) OR (Diabetics) OR (Controlled diabetics) OR (Salivary glucose levels) OR (Type 2 diabetes mellitus) OR (Type 2 diabetics)) AND ((Candida) OR (Monilia) OR (Cyberlindnera jadinii) OR (Lindnera jadinii) OR (Pichia jadinii) OR (Saccharomyces jadinii) OR (Torulla utilis) OR (Candida albicans) OR (Dematium albicans) OR (Monilia albicans) OR (Syringospora albicans) OR (Procandida albicans) OR (Procandida stellatoidea) OR (Saccharomyces albicans) OR (Mycotorula albicans) OR (Torulopsis glabrata) OR (C. parapsilosis) OR (Castellania tropicalis) OR (Procandida tropicalis) OR (Monilia tropicalis) OR (Mycotorula tropicalis) OR (Candida species) OR (Candidiasis) OR (Oral candidal carriage) OR (Candida carriage) OR (Candida colony forming) OR (Candida spp))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Web of Science<br/>(n = 1.819)</p> | <p>((Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Insipidus) OR (Diet, Diabetic) OR (Prediabetic State) OR (Glucose Intolerance) OR (Type 1 diabetes mellitus) OR (Diabetes, Juvenile-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Uncontrolled diabetics) OR (Metabolic control) OR (Diabetics) OR (Controlled diabetics) OR (Salivary glucose levels) OR (Type 2 diabetes mellitus) OR (Type 2 diabetics)) AND ((Candida) OR (Monilia) OR (Cyberlindnera jadinii) OR (Lindnera jadinii) OR (Pichia jadinii) OR (Saccharomyces jadinii) OR (Torulla utilis) OR (Candida albicans) OR (Dematium albicans) OR (Monilia albicans) OR (Syringospora albicans) OR (Procandida albicans) OR (Procandida stellatoidea) OR (Saccharomyces albicans) OR (Mycotorula albicans) OR (Torulopsis glabrata) OR (C. parapsilosis) OR (Castellania tropicalis) OR (Procandida</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | tropicalis) OR (Monilia tropicalis) OR (Mycotorula tropicalis) OR (Candida species) OR (Candidiasis) OR (Oral candidal carriage) OR (Candida carriage) OR (Candida colony forming) OR (Candida spp))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Embase<br>(n = 7.177)         | ((Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Insipidus) OR (Diet, Diabetic) OR (Prediabetic State) OR (Glucose Intolerance) OR (Type 1 diabetes mellitus) OR (Diabetes, Juvenile-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Uncontrolled diabetics) OR (Metabolic control) OR (Diabetics) OR (Controlled diabetics) OR (Salivary glucose levels) OR (Type 2 diabetes mellitus) OR (Type 2 diabetics)) AND ((Candida) OR (Monilia) OR (Cyberlindnera jadinii) OR (Lindnera jadinii) OR (Pichia jadinii) OR (Saccharomyces jadinii) OR (Torulla utilis) OR (Candida albicans) OR (Dematium albicans) OR (Monilia albicans) OR (Syringospora albicans) OR (Procandida albicans) OR (Procandida stellatoidea) OR (Saccharomyces albicans) OR (Mycotorula albicans) OR (Torulopsis glabrata) OR (C. parapsilosis) OR (Castellania tropicalis) OR (Procandida tropicalis) OR (Monilia tropicalis) OR (Mycotorula tropicalis) OR (Candida species) OR (Candidiasis) OR (Oral candidal carriage) OR (Candida carriage) OR (Candida colony forming) OR (Candida spp)) |
| Cochrane/Library<br>(n = 154) | ("Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Insipidus" OR "Diet, Diabetic" OR "Prediabetic State" OR "Glucose Intolerance" OR "Type 1 diabetes mellitus" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus" OR "Uncontrolled diabetics" OR "Metabolic control" OR "Diabetics" OR "Controlled diabetics" OR "Salivary glucose levels" OR "Type 2 diabetes mellitus" OR "Type 2 diabetics") AND ("Candida" OR "Monilia" OR "Cyberlindnera jadinii" OR "Lindnera jadinii" OR "Pichia jadinii" OR "Saccharomyces jadinii" OR "Torulla utilis" OR "Candida albicans" OR "Dematium albicans" OR "Monilia albicans" OR "Syringospora albicans" OR "Procandida albicans" OR "Procandida stellatoidea" OR "Saccharomyces albicans" OR "Mycotorula albicans" OR "Torulopsis glabrata" OR "C. parapsilosis" OR "Castellania tropicalis" OR "Procandida tropicalis" OR "Monilia tropicalis" OR "Mycotorula tropicalis" OR "Candida species" OR "Candidiasis" OR "Oral candidal carriage" OR "Candida carriage" OR "Candida colony forming" OR "Candida spp") |
| Lilacs<br>(n = 165)           | ((Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Insipidus) OR (Diet, Diabetic) OR (Prediabetic State) OR (Glucose Intolerance) OR (Type 1 diabetes mellitus) OR (Diabetes, Juvenile-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Uncontrolled diabetics) OR (Metabolic control) OR (Diabetics) OR (Controlled diabetics) OR (Salivary glucose levels) OR (Type 2 diabetes mellitus) OR (Type 2 diabetics)) AND ((Candida) OR (Monilia) OR (Cyberlindnera jadinii) OR (Lindnera jadinii) OR (Pichia jadinii) OR (Saccharomyces jadinii) OR (Torulla utilis) OR (Candida albicans) OR (Dematium albicans) OR (Monilia albicans) OR (Syringospora albicans) OR (Procandida albicans) OR (Procandida stellatoidea) OR (Saccharomyces albicans) OR (Mycotorula albicans) OR (Torulopsis glabrata) OR (C. parapsilosis) OR (Castellania tropicalis) OR (Procandida tropicalis) OR (Monilia tropicalis) OR (Mycotorula tropicalis) OR (Candida species) OR (Candidiasis) OR (Oral candidal carriage) OR (Candida carriage) OR (Candida colony forming) OR (Candida spp)) |

**Tabela 1.** Principais características dos estudos incluídos na presente revisão

| Autor/ano                       | Tipo de estudo | Participantes com diabetes/sem diabetes (n) | Média de idade (anos) | Sexo (n) (masculino/feminino) | Outras condições sistêmicas | Medicação                       | Amostra/Área examinada                                            | Métodos de quantificação de microrganismos | Hemoglobina glicada HbA1c $\geq$ 7.5% (n) HbA1c $\leq$ 7.5% (n)                                                                                                                                                                                               | Carga de <i>Candida</i> /leveduras                                                                                                                                                                                        | Frequência de detecção de <i>Candida</i>                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|----------------|---------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carelli <i>et al.</i> , 2023    | Caso-controle  | 89/0                                        | 12,6 $\pm$ 2.2        | 55/34                         | Não                         | Insulina                        | Saliva total expectorada                                          | - Contagem de UFCs<br>- PCR                | - <b>HbA1c &gt; 7.5%</b><br>Masculino<br>n = 27 (64.3%)<br>Feminino<br>n = 15 (35.7%)<br><br>- <b>HbA1c <math>\leq</math> 7.5%</b><br>Masculino<br>n = 28 (59.6%)<br>Feminino<br>n = 19 (40.4%)                                                               | - <b>Total:</b> 0,35 x 10 <sup>4</sup> $\pm$ 1,59 UFC/mL<br><br>- <b>HbA1c &gt; 7,5%:</b> 0,13 x 10 <sup>4</sup> $\pm$ 0.45 UFC/mL<br><br>- <b>HbA1c <math>\leq</math> 7,5%:</b> 0,56 x 10 <sup>4</sup> $\pm$ 2,13 UFC/mL | -                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pachonński <i>et al.</i> , 2021 | Caso-controle  | 50/25                                       | 10 a 18               | 38/37                         | Não                         | Insulina                        | Swab: fundo da cavidade oral e parte posterior do dorso da língua | - Contagem de UFCs<br>- Testes bioquímicos | - <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br>n = 25<br><br>- <b>Grupo HbA1c &gt; 7.5%</b><br>n = 25<br>valor médio de hemoglobina: 8,23 $\pm$ 0,64%<br><br>- <b>Grupo HbA1c <math>\leq</math> 7.5%</b><br>n = 25<br>valor médio de hemoglobina: 6,70 $\pm$ 0,40% | -                                                                                                                                                                                                                         | - <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br>5 crianças de um total de 25<br><br>- <b>Grupo HbA1c &gt; 7.5%</b><br>8 crianças de um total de 25<br><br>- <b>Grupo HbA1c <math>\leq</math> 7.5%</b><br>4 crianças de um total de 25   |
| Babatzia <i>et al.</i> , 2020   | Caso-controle  | 74/70                                       | 6 a 15                | 60/84                         | Não                         | Hipoglicemiante oral e insulina | Saliva total expectorada                                          | PCR                                        | - <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br>n = 70<br>41 meninas/29 meninos<br><br>- <b>Grupo HbA1c <math>\geq</math> 7.5%</b><br>n = 35<br>22 meninas/13 meninos<br><br>- <b>Grupo HbA1c &lt; 7.5%</b><br>n = 39<br>21 meninas/18 meninos                      | - <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br>3,13 $\pm$ 1,14 log UFC/mL<br><br>- <b>Grupo HbA1c <math>\geq</math> 7.5%</b><br>3,01 $\pm$ 0.94 log UFC/mL<br><br>- <b>Grupo HbA1c &lt; 7.5%</b><br>2.87 $\pm$ 0.92 log UFC/mL | - <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br>13 crianças de um total de 70<br><br>- <b>Grupo HbA1c <math>\geq</math> 7.5%</b><br>13 crianças de um total de 35<br><br>- <b>Grupo HbA1c &lt; 7.5%</b><br>9 crianças de um total de 39 |

|                               |                   |        |        |        |     |          |                                                                  |                                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|-------------------|--------|--------|--------|-----|----------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Costa <i>et al.</i> ,<br>2017 | Caso-<br>controle | 133/72 | 5 a 15 | 117/88 | Não | Insulina | Swab de<br>mucosa<br>(bochecha) e<br>saliva total<br>expectorada | - Contagem de<br>UFCs<br>- PCR | <p>- <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br/>n = 72 (35,1%)<br/>24 meninas/48 meninos</p> <p>- <b>Grupo HbA1c &gt; 7.5%</b><br/>n = 88 (66,2%)<br/>43 meninas/45 meninos</p> <p>- <b>Grupo HbA1c ≤ 7.5%</b><br/>n = 45 (33,8%)<br/>21 meninas/24 meninos</p> | <p>- <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br/>Saliva: 117 ± 261<br/>UFC/mL<br/>Mucosa: 57 ± 278<br/>UFC/swab</p> <p>- <b>Grupo HbA1c &gt; 7.5%</b><br/>Saliva: 154 ± 280<br/>UFC/mL<br/>Mucosa: 126 ± 291<br/>UFC/swab</p> <p>- <b>Grupo HbA1c ≤ 7.5%</b><br/>Saliva: 139 ± 271<br/>UFC/mL<br/>Mucosa: 52 ± 202<br/>UFC/swab</p> | <p>- <b>Grupo controle (sem diabetes)</b><br/>Saliva: 42 de um<br/>total de 72<br/>Mucosa: 30 de um<br/>total de 72</p> <p>- <b>Grupo HbA1c &gt; 7.5%</b><br/>Saliva: 45 de um<br/>total de 88<br/>Mucosa: 33 de um<br/>total de 88</p> <p>- <b>Grupo HbA1c ≤ 7.5%</b><br/>Saliva: 22 de um<br/>total de 45<br/>Mucosa: 10 de um<br/>total de 45</p> |
|-------------------------------|-------------------|--------|--------|--------|-----|----------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tabela 2.** Risco de viés dos estudos caso-controle (Ferramenta de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs)

| Estudo                         | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | Score total |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|
| Costa <i>et al.</i> , 2017     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 8           |
| Babatzia <i>et al.</i> , 2020  | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 8           |
| Pachoński <i>et al.</i> , 2021 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 8           |
| Carelli <i>et al.</i> , 2023   | Sim | Não | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 7           |

- 1) Os grupos foram comparáveis, exceto pela presença de doença nos casos ou pela ausência de doença nos controles?
- 2) Os casos e controles foram combinados adequadamente?
- 3) Foram utilizados os mesmos critérios para identificação de casos e controles?
- 4) A exposição foi medida de forma padronizada, válida e confiável?
- 5) A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?
- 6) Foram identificados fatores de confusão?
- 7) Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?
- 8) Os resultados foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controles?
- 9) O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?
- 10) Foi utilizada análise estatística apropriada?

**Tabela 3.** Certeza de evidência dos resultados quantitativos

| Avaliação de certeza |               |                |                |            |                      |                            | Resumo das constatações |                 |
|----------------------|---------------|----------------|----------------|------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|
| Estudos              | Risco de viés | Inconsistência | Indiretividade | Imprecisão | Outras considerações | Certeza geral de evidência | Amostra                 | Efeito (95% CI) |

**Não-diabéticos versus Hemoglobina glicada (HbG) < 7,5% - Dados dicotômicos**

|                            |                    |           |                    |                            |     |                     |                                    |                                      |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 3 estudos de caso controle | sério <sup>a</sup> | não sério | sério <sup>b</sup> | muito sério <sup>c,d</sup> | não | ⊕○○○<br>muito baixo | 109 HbG<7,5%<br>167 não diabéticos | OR 0,859 [0,497; 1,4483],<br>p=0,585 |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|

**Não diabético versus Hemoglobina glicada < 7,5% - Dados contínuos**

|                            |                    |           |                    |                    |     |                     |                                   |                                                        |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 2 estudos de caso controle | sério <sup>a</sup> | não sério | sério <sup>b</sup> | sério <sup>e</sup> | não | ⊕○○○<br>muito baixo | 84 HbG<7,5%<br>142 não diabéticos | MD -0,309 [-0,689, 0,070], p=0,110, I <sup>2</sup> =0% |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|

**Não-diabéticos versus Hemoglobina glicada > 7,5% - Data dicotômicos**

|                            |                    |                            |                    |                            |     |                     |                                    |                                  |
|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 3 estudos de caso controle | sério <sup>a</sup> | muito sério <sup>f,g</sup> | sério <sup>b</sup> | muito sério <sup>c,d</sup> | não | ⊕○○○<br>muito baixo | 148 HbG>7,5%<br>167 não diabéticos | OR 1,198 [0,741; 1,937], p=0,460 |
|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------------|----------------------------------|

**Não diabéticos- versus Hemoglobina glicada > 7,5% - Dados contínuos**

|  |                    |           |                    |       |     |  |              |  |
|--|--------------------|-----------|--------------------|-------|-----|--|--------------|--|
|  | sério <sup>a</sup> | não sério | sério <sup>b</sup> | muito | não |  | 123 HbG<7,5% |  |
|--|--------------------|-----------|--------------------|-------|-----|--|--------------|--|

| Avaliação de certeza       |  |  |  |                      |  |                     | Resumo das constatações |                                    |
|----------------------------|--|--|--|----------------------|--|---------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 2 estudos de caso controle |  |  |  | sério <sup>e,h</sup> |  | ⊕○○○<br>muito baixo | 142 não diabéticos      | MD -0,212 [-0,591, 0,167], p=0,272 |

### Hemoglobina Glicada >7,5% versus Hemoglobina Glicada < 7,5% - Dados dicotômicos

|                            |                    |           |                    |                            |     |                     |                              |                                  |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 3 estudos de caso controle | sério <sup>a</sup> | não sério | sério <sup>b</sup> | muito sério <sup>c,d</sup> | não | ⊕○○○<br>muito baixo | 109 HbG<7,5%<br>148 HbG>7,5% | OR 1,468 [0,875; 2,514], p=0,162 |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|-----|---------------------|------------------------------|----------------------------------|

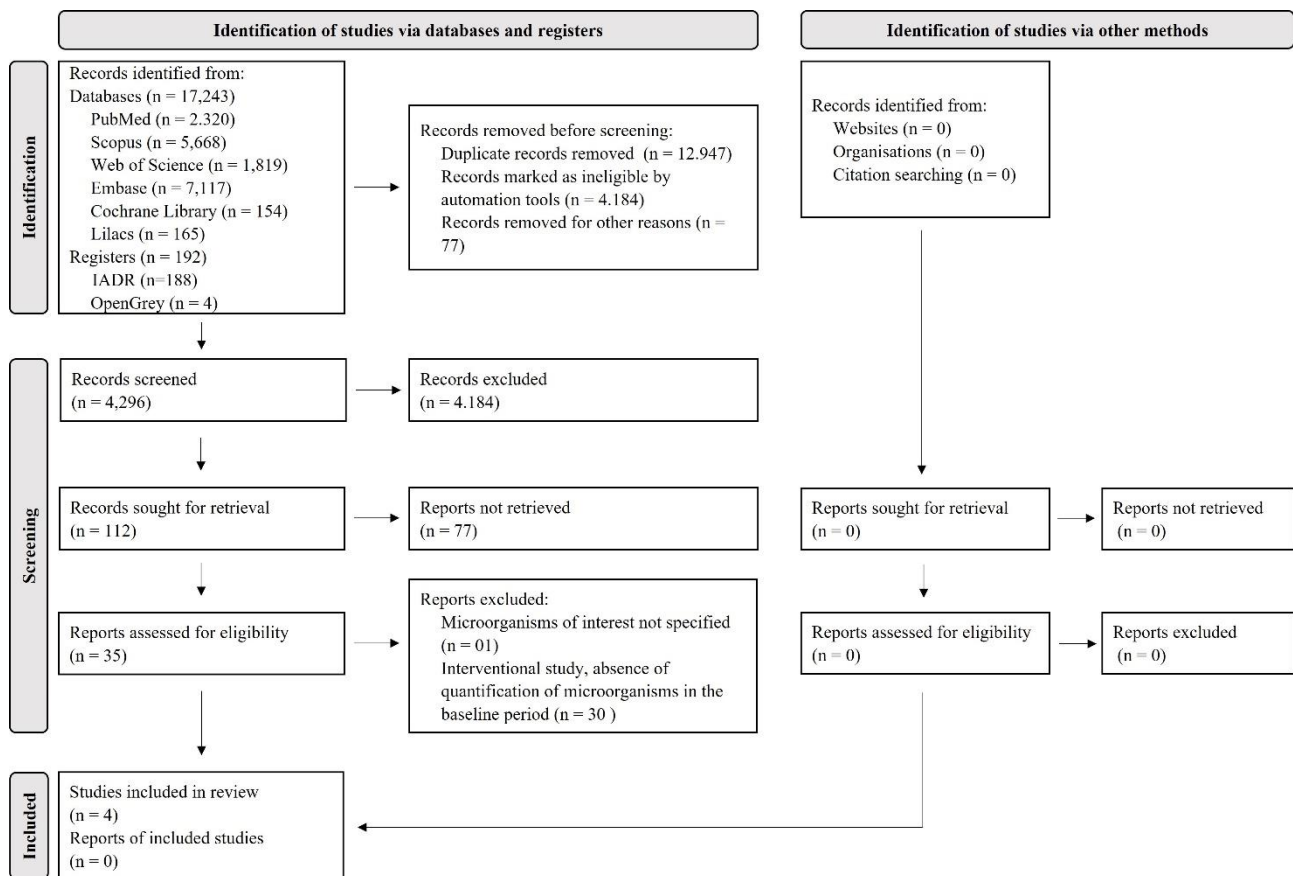
### Hemoglobina Glicada >7,5% versus Hemoglobina Glicada < 7,5% - Dados contínuos

|                            |                    |           |                    |                    |     |                     |                              |                                    |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----|---------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 3 estudos de caso controle | sério <sup>a</sup> | não sério | sério <sup>b</sup> | sério <sup>e</sup> | não | ⊕○○○<br>muito baixo | 131 HbG<7,5%<br>165 HbG>7,5% | MD -0,085 [-0,458, 0,287], p=0,654 |
|----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----|---------------------|------------------------------|------------------------------------|

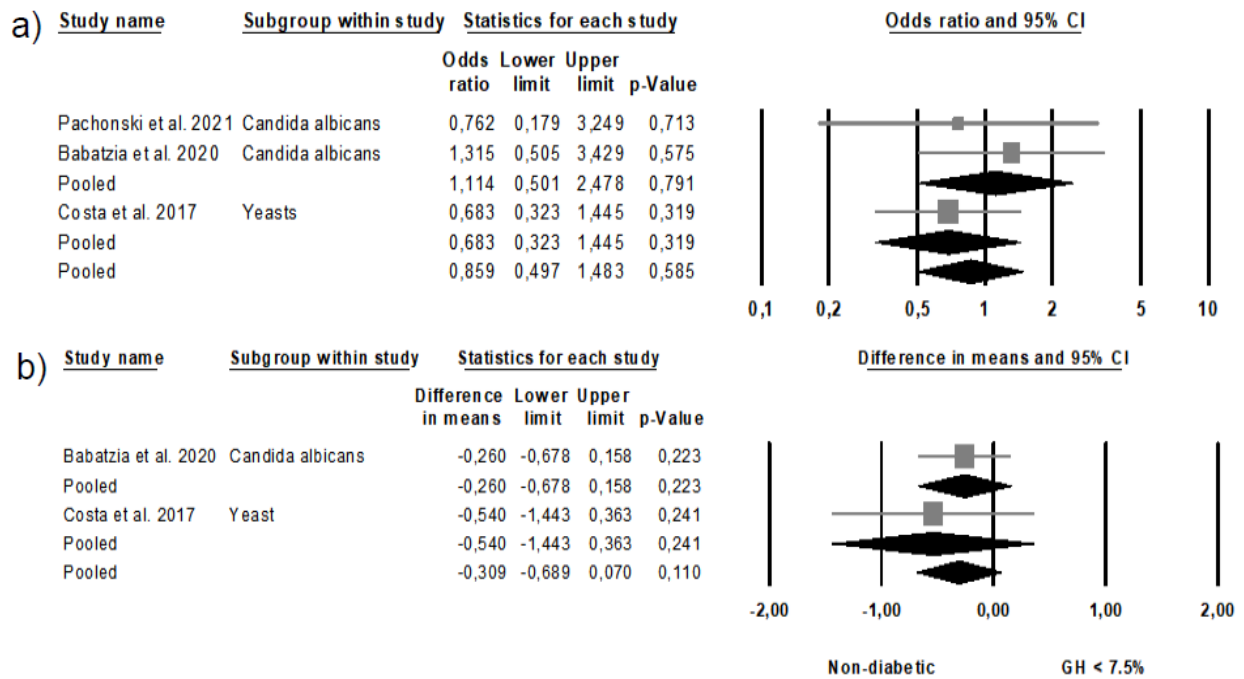
IC - Intervalo de confiança; OR - Razão de chances; MD- Diferença média.

#### Explicações

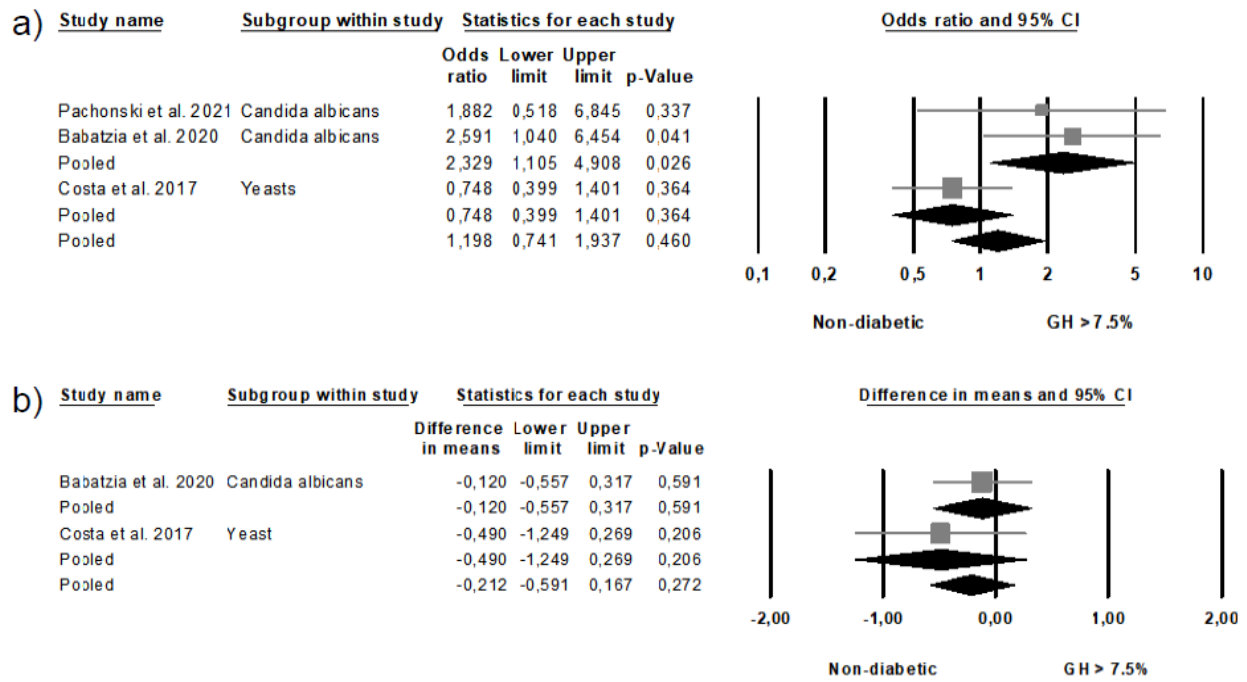
- Todos os estudos incluídos apresentaram algum tipo de problema metodológico.
- Os resultados não puderam ser extrapolados para diabetes tipo 2.
- O limite superior ou inferior do intervalo de confiança é superior a 25% do OR.
- O número de eventos é inferior a 300.
- O número total de participantes é inferior a 400.
- Há uma grande variação nas estimativas de efeito entre os estudos.
- Heterogeneidade substancial.
- O limite de confiança superior ou inferior ultrapassa o tamanho do efeito de 0,5 em qualquer direção.



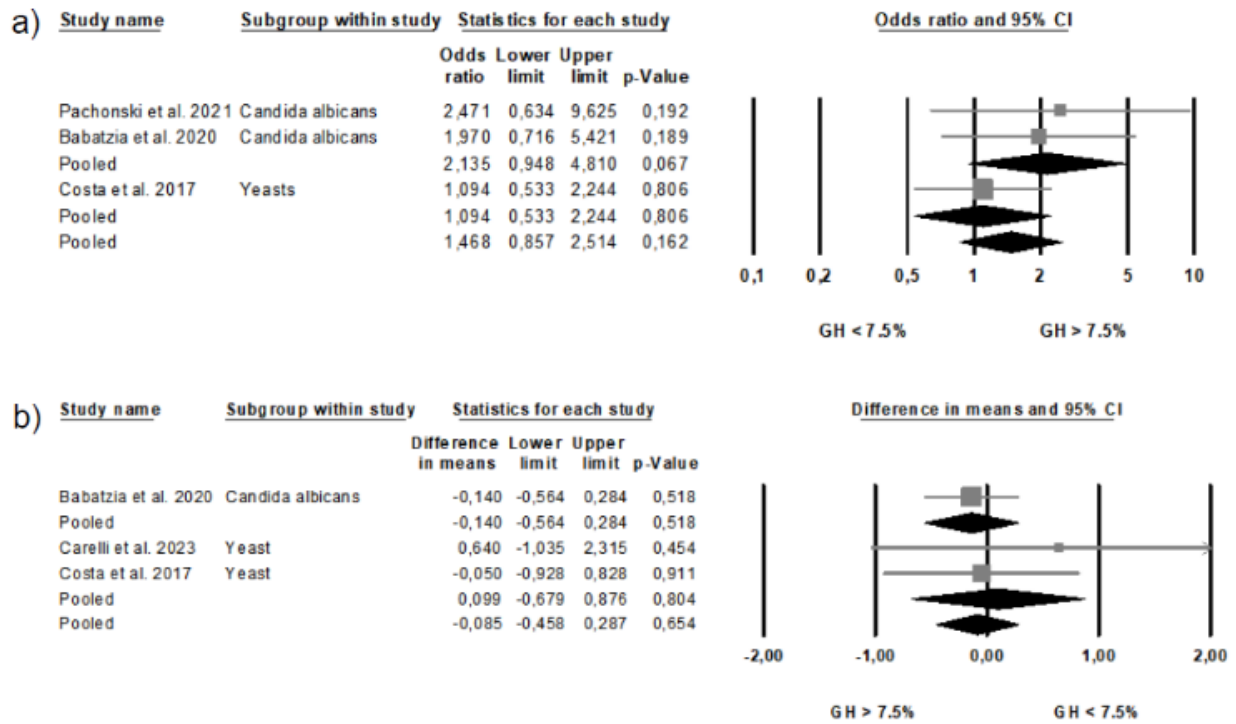
**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos, apresentando os números de estudos identificados, triados, elegíveis e incluídos na revisão.



**Figura 2.** Forest plot da relação entre *Candida*/levedura oral e diabetes mellitus (não diabéticos versus GH<7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos (b).



**Figura 3.** Forest plot da relação entre *Candida*/levedura oral e diabetes mellitus (não diabéticos versus GH>7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos (b).



**Figura 4.** Forest plot da relação entre *Candida*/levedura oral e diabetes mellitus (GH<7,5% versus GH>7,5%) em crianças e adolescentes, para dados dicotômicos (a) e contínuos (b).

## ANEXO A - NORMAS DE PUBLICAÇÃO

### **Periódico: Archives oral biology**

These guidelines generally follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:

#### **Types of Contribution:**

Original papers and review articles are welcomed. There will be no differentiation on the basis of length into full or short communications. Editorial commentaries will also be considered but only by invitation. All submissions will be refereed.

#### **Page charges:**

This journal has no page charges.

#### **Submission checklist:**

You should use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check all relevant sections in this Guide for Authors for more details.

#### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address Full postal address
- All necessary files have been uploaded:

#### *Manuscript:*

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnote)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print Graphical Abstracts (where applicable)
- Highlights (mandatory)
- Supplemental files (where applicable)

#### **Further considerations**

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- Relevant declarations of interest have been made
- Declarations of authors' contributions have been made if there are four or more authors
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

## **Ethics in publishing: Studies in humans and animals**

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms sex and gender should be used correctly.

The author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and have been approved by the appropriate institutional committee(s). This statement should contain the date and reference number of the ethical approval(s) obtained. Authors should also include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

The journal will not accept manuscripts that contain data derived from unethically sourced organs or tissue, including from executed prisoners or prisoners of conscience, consistent with recommendations by Global Rights Compliance on Mitigating Human Rights Risks in Transplantation Medicine. For all studies that use human organs or tissues authors must provide sufficient evidence that they were procured in line with WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. The source of the organs or tissues used in clinical research must be transparent and traceable. Authors of manuscripts describing organ transplantation must additionally declare within the manuscript:

1. that autonomous consent free from coercion was obtained from the donor(s) or their next of kin; and
2. that organs/tissues were not sourced from executed prisoners or prisoners of conscience.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

## **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

## **Declaration of generative AI in scientific writing:**

The below guidance only refers to the writing process, and not to the use of AI tools to analyse and draw insights from data as part of the research process.

Where authors use generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies in the writing process, authors should only use these technologies to improve readability and language. Applying the technology should be done with human oversight and control, and authors should carefully review and edit the result, as AI can generate authoritative-sounding output that can be incorrect, incomplete or biased. AI and AI-assisted technologies should not be listed as an author or co-author, or be cited as an author. Authorship implies responsibilities and tasks that can only be attributed to and performed by humans, as outlined in Elsevier's AI policy for authors.

Authors should disclose in their manuscript the use of AI and AI-assisted technologies in the writing process by following the instructions below. A statement will appear in the published work. Please note that authors are ultimately responsible and accountable for the contents of the work.

### **Disclosure instructions:**

Authors must disclose the use of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process by adding a statement at the end of their manuscript in the core manuscript file, before the References list. The statement should be placed in a new section entitled 'Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process'.

*Statement: During the preparation of this work the author(s) used [NAME TOOL / SERVICE] in order to [REASON]. After using this tool/service, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take(s) full responsibility for the content of the publication.*

This declaration does not apply to the use of basic tools for checking grammar, spelling, references etc. If there is nothing to disclose, there is no need to add a statement.

### **Preprints**

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's sharing policy. Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically, without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article is likely to be checked by the originality detection service CrossCheck:

### **Use of inclusive language:**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to

another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

## **Reporting sex- and gender-based analyses**

### **Reporting guidance:**

For research involving or pertaining to humans, animals or eukaryotic cells, investigators should integrate sex and gender-based analyses (SGBA) into their research design according to funder/sponsor requirements and best practices within a field. Authors should address the sex and/or gender dimensions of their research in their article. In cases where they cannot, they should discuss this as a limitation to their research's generalizability. Importantly, authors should explicitly state what definitions of sex and/or gender they are applying to enhance the precision, rigor and reproducibility of their research and to avoid ambiguity or conflation of terms and the constructs to which they refer (see Definitions section below). Authors can refer to the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines and the SAGER guidelines checklist. These offer systematic approaches to the use and editorial review of sex and gender information in study design, data analysis, outcome reporting and research interpretation - however, please note there is no single, universally agreed-upon set of guidelines for defining sex and gender.

### **Definitions:**

Sex generally refers to a set of biological attributes that are associated with physical and physiological features (e.g., chromosomal genotype, hormonal levels, internal and external anatomy). A binary sex categorization (male/female) is usually designated at birth ("sex assigned at birth"), most often based solely on the visible external anatomy of a newborn. Gender generally refers to socially constructed roles, behaviors, and identities of women, men and gender-diverse people that occur in a historical and cultural context and may vary across societies and over time. Gender influences how people view themselves and each other, how they behave and interact and how power is distributed in society. Sex and gender are often incorrectly portrayed as binary (female/male or woman/man) and unchanging whereas these constructs actually exist along a spectrum and include additional sex categorizations and gender identities such as people who are intersex/have differences of sex development (DSD) or identify as non-binary. Moreover, the terms "sex" and "gender" can be ambiguous—thus it is important for authors to define the manner in which they are used. In addition to this definition guidance and the SAGER guidelines, the resources on this page offer further insight around sex and gender in research studies.

### **Author contributions:**

For transparency, we require corresponding authors to provide co-author contributions to the manuscript using the relevant CRediT roles. The CRediT taxonomy includes 14 different roles describing each contributor's specific contribution to the scholarly output. The roles are: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing -

original draft; and Writing - review & editing. Note that not all roles may apply to every manuscript, and authors may have contributed through multiple roles. More details and an example.

- The corresponding author is responsible for ensuring that the descriptions are accurate and agreed by all authors.
- The role(s) of all authors should be listed, using the relevant above categories.
- Authors may have contributed in multiple roles.
- CRediT in no way changes the journal's criteria to qualify for authorship.

Archives of Oral Biology uses the International Committee of Medical Journal Editors standards of authorship. To be listed as an author, each individual must meet the following criteria for authorship: Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work.

- Drafting the work or reviewing it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

### **Changes to Authorship:**

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and to provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

### **Article transfer service:**

This journal uses the Elsevier Article Transfer Service to find the best home for your manuscript. This means that if an editor feels your manuscript is more suitable for an alternative journal, you might be asked to consider transferring the manuscript to such a journal. The recommendation might be provided by a Journal Editor, a dedicated Scientific Managing Editor, a tool assisted recommendation, or a combination. If you agree, your manuscript will be transferred, though you will have the opportunity to make changes to the manuscript before the submission is complete. Please note that your manuscript will be independently reviewed by the new journal.

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

**Author rights:**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

**Elsevier supports responsible sharing:**

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

**Role of the funding source:**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

**Open access:**

Please visit our Open Access page for more information about open access publishing in this journal.

**Elsevier Researcher Academy:**

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

**Language (usage and editing services):**

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the Language Editing service available from Elsevier's Language Services.

**Submission:**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Preparation

### **Queries**

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our Support Center.

### **Peer review:**

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. More information on types of peer review.

### **REVISED SUBMISSIONS:**

When submitting the revised manuscript, please make sure that you upload the final version of the paper with the changes highlighted. Please remove the old version(s) of the manuscript before submitting the revised version.

### ***Use of word processing software:***

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To minimize unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### **Article structure**

***Manuscript Structure:*** Follow this order when typing manuscripts: Title, Authors, Affiliations, Abstract, Keywords, Main text (Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion for an original paper), Acknowledgments, Appendix, References, Tables and then Figure Captions. Do not import the Figures or Tables into your text. The corresponding author should be identified with an

asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers.

**Introduction:** This should be a succinct statement of the problem investigated within the context of a brief review of the relevant literature. Literature directly relevant to any inferences or argument presented in the Discussion should in general be reserved for that section. The introduction may conclude with the reason for doing the work but should not state what was done nor the findings.

**Materials and Methods:** Enough detail must be given here so that another worker can repeat the procedures exactly. Where the materials and methods were exactly as in a previous paper, it is not necessary to repeat all the details but sufficient information must be given for the reader to comprehend what was done without having to consult the earlier work.

Authors are requested to make plain that the conditions of animal and human experimentation are as outlined in the "Ethics" and "Studies on Animals" sections above

**Results or Findings:** These should be given clearly and concisely. Care should be taken to avoid drawing inferences that belong to the Discussion. Data may be presented in various forms such as histograms or tables but, in view of pressure on space, presentation of the same data in more than one form is unacceptable.

**Discussion:** This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is occasionally appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

**Conclusions:** The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion section.

### **Essential title page information:**

**Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

**Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

**Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

**Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

As titles frequently stand alone in indexes, bibliographic journals etc., and indexing of papers is, to an increasing extent, becoming computerized from key words in the titles, it is important that titles should be as concise and informative as possible. Thus the animal species to which the observations refer should always be given and it is desirable to indicate the type of method on which the

observations are based, e.g. chemical, bacteriological, electron-microscopic, histochemical, etc. A "running title" of not more than 40 letters and spaces must also be supplied. A keyword index must be supplied for each paper.

### Highlights:

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the example Highlights.

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

**Structured abstract:** The paper should be prefaced by an abstract aimed at giving the entire paper in miniature. Abstracts should be no longer than 250 words and should be structured as per the guidelines published in the Journal of the American Medical Association (JAMA 1995; 273: 27-34). In brief, the abstract should be divided into the following sections: (1) Objective; (2) Design - if clinical, to include setting, selection of patients, details on the intervention, outcome measures, etc.; if laboratory research, to include details on methods; (3) Results; (4) Conclusions.

**Keywords:** Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

**Abbreviations:** As Archives of Oral Biology is a journal with a multidisciplinary readership, abbreviations, except those universally understood such as mm, g, min. u.v., w/v and those listed below, should be avoided if possible. Examples of abbreviations which may be used without definition are: ADP, AMP, ATP, DNA, RNA, EDTA, EMG, tris. Other abbreviations used to improve legibility should be listed as a footnote on the title page as well as being defined in both the abstract and the main text on first usage. Chemical symbols may be used for elements, groups and simple compounds, but excessive use should be avoided. Abbreviations other than the above should not be used in titles and even these should be avoided if possible.

**Statistical analysis:** Authors should ensure that the presentation and statistical testing of data are appropriate and should seek the advice of a statistician if necessary. A number of common errors should be avoided, e.g.: -

- Use of parametric tests when non-parametric tests are required.
- Inconsistencies between summary statistics and statistical tests such as giving means and standard deviations for data which were analysed with non-parametric tests.
- Multiple comparisons undertaken with multiple t tests or non-parametric equivalents rather than with analysis of variance (ANOVA) or non-parametric equivalents.

- Post hoc tests being used following an ANOVA which has yielded a non-significant result.
- Incomplete names for tests (e.g. stating "Student's t test" without qualifying it by stating "single sample", "paired" or "independent sample").
- n values being given in a way which obscures how many independent samples there were (e.g. stating simply  $n=50$  when 10 samples/measurements were obtained from each of 5 animals/human subjects).
- Stating that  $P=0.000$  (a figure which is generated by some computer packages). The correct statement (in this case) is  $P<0.0005$ .
- Bar charts should only be used to show frequencies (absolute or relative/%); for means and SD, use dot plots and/or error bars.

**Acknowledgements:** Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.) but who did not meet all the criteria for authorship (see Authorship section above).

#### ***Formatting of funding sources:***

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Bacterial nomenclature:** Organisms should be referred to by their scientific names according to the binomial system. When first mentioned the name should be spelt in full and in italics. Afterwards the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not 'Staph. aureus'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning unclear, the names of microbes should be spelt in full. Only those names which were included in the Approved List of Bacterial Names, Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 225-420 and those which have been validly published in the Int J Syst Bacteriol since 1 January 1980 have standing in nomenclature. If there is good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, the names should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text (for an example see Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 547-556). When the genus alone is used as a noun or adjective, use lower case Roman not italic, e.g. 'organisms were staphylococci' and 'streptococcal infection'. If the genus is specifically referred to use italics e.g. 'organisms of the genus

Staphylococcus'. For genus in plural, use lower case roman e.g. 'salmonellae'; plurals may be anglicized e.g. 'salmonellas'. For trivial names, use lower case Roman e.g. 'meningococcus'

## Artwork

**Image manipulation:** Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

### *Electronic artwork: General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available.

- **You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

#### *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.  
 TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.  
 TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi

**Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

## Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables should be placed on separate page(s) towards the end of the manuscript (see Manuscript Structure, above). Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

**Data references:** This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

**Preprint references:** Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

**Reference management software:** Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

## Reference style:

**Text:** Citations in the text should follow the referencing style used by the American Psychological Association. You are referred to the Publication Manual of the American Psychological Association, Seventh Edition, ISBN 978-1-4338-3215-4, copies of which may be ordered online.

**List:** references should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

## Examples:

Reference to a journal publication: Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2010). The

art of writing a scientific article. *Journal of Scientific Communications*, 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number: Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., & Lupton, R. A. (2018). The art of writing a scientific article. *Heliyon*, 19, Article e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book: Strunk, W., Jr., & White, E. B. (2000). *The elements of style* (4th ed.). Longman (Chapter4).

Reference to a website: Powertech Systems. (2015). *Lithium-ion vs lead-acid cost analysis*. Retrieved from <http://www.powertechsystems.eu/home/tech-corner/lithium-ion-vs-lead-acid-cost-analysis/>. Accessed January 6, 2016.

Reference to a dataset: [dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., & Nakashizuka, T. (2015). *Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions*. Mendeley Data, v1. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to a conference paper or poster presentation: Engle, E.K., Cash, T.F., & Jarry, J.L. (2009, November). *The Body Image Behaviours Inventory-3: Development and validation of the Body Image Compulsive Actions and Body Image Avoidance Scales*. Poster session presentation at the meeting of the Association for Behavioural and Cognitive Therapies, New York, NY.

Reference to software: Coon, E., Berndt, M., Jan, A., Svyatsky, D., Atchley, A., Kikinzon, E., Harp, D., Manzini, G., Shelef, E., Lipnikov, K., Garimella, R., Xu, C., Moulton, D., Karra, S., Painter, S., Jafarov, E., & Molins, S. (2020, March 25). *Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88)*. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

**Data visualization:** Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

**Research data:** This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

**Data linking:** If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article.

When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page. For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

**Mendeley Data:** This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

**Research Elements:** This journal enables you to publish research objects related to your original research – such as data, methods, protocols, software and hardware – as an additional paper in a Research Elements journal.

Research Elements is a suite of peer-reviewed, open access journals which make your research objects findable, accessible and reusable. Articles place research objects into context by providing detailed descriptions of objects and their application, and linking to the associated original research articles. Research Elements articles can be prepared by you, or by one of your collaborators.

During submission, you will be alerted to the opportunity to prepare and submit a manuscript to one of the Research Elements journals.

**Data statement:** To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

### After acceptance

**Online proof correction:** To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

### **Offprints**

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.