

INFLUÊNCIA DA *STEVIA REBAUDIANA* NA SAÚDE BUCAL – REVISÃO DE LITERATURA

Influence of *Stevia rebaudiana* on oral health – literature review

Maieli Maiara Nied^aSandra Liana Henz^b

RESUMO

Introdução: A *Stevia rebaudiana* é uma planta nativa da América do Sul, da qual é extraída a *stevia*, um adoçante natural não calórico com potencial adoçante maior do que a sacarose, sem efeitos adversos e que tem demonstrado possuir muitos benefícios para a saúde sistêmica e, mais recentemente, para a saúde oral. O objetivo da presente revisão de literatura é apresentar os benefícios da *Stevia* como importante opção para substituição do uso da sacarose e dos adoçantes artificiais, principalmente no que se refere a saúde bucal. **Discussão:** Os estudos sobre a *Stevia* contribuem com importantes informações a respeito do potencial papel anticariogênico e antimicrobiano, oriundo de sua capacidade de reduzir a carga bacteriana, a formação de biofilme, evitando altas diminuições de pH e atuando como um agente anti-inflamatório. A *Stevia* pode se tornar um complemento aos cuidados de saúde bucal na forma de bochechos, cremes dentais, goma de mascar, saliva artificial, comprimidos mastigáveis, além de seu efeito benéfico para a saúde em geral, principalmente em paciente com obesidade, diabetes e hipertensão. **Conclusão:** Dessa forma, a *Stevia* apresenta vantagens quando comparada a outros adoçantes artificiais, além de ser uma excelente opção para substituir a sacarose.

Palavras-chave: Stevia. Edulcorantes. Cárie dentária. Saúde bucal.

ABSTRACT

Introduction: *Stevia rebaudiana* is a plant native of South America, from which *stevia* is extracted, a natural non-caloric sweetener with a higher sweetening potential than sucrose, with no adverse effects and has been shown to have many benefits for systemic health and, more recently, for oral health. The objective of the present literature review is to present the benefits of *Stevia* as an important option for replacing the use of sucrose and artificial sweeteners, especially regarding its relationship with oral health. **Discussion:** *Stevia* studies contribute with important information about the anticariogenic potential and antimicrobial role, arising from its ability to reduce bacterial load, biofilm formation, avoiding high pH decreases and acting as an anti-inflammatory agent. *Stevia* can become a complement to oral health care in the form of mouthwash, toothpaste, chewing gum, artificial saliva, chewable tablets, and its beneficial effect on overall health, especially in patients with obesity, diabetes, and hypertension. **Conclusion:** In this way, *Stevia* presents advantages when compared to other artificial sweeteners, besides being an excellent option to substitute sucrose.

Keywords: Stevia. Sweetening agents. Dental caries. Oral health.

^a Graduanda em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

^b Professora do Departamento de Odontologia Preventiva e Social, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autora de correspondência: Sandra Liana Henz – E-mail: slhenz@yahoo.com.br

Data de envio: 14/03/2019 | **Data de aceite:** 29/03/2019

INTRODUÇÃO

A ingestão de grandes quantidades de açúcar está relacionada a problemas de saúde, nutricionais e médicos e, nesse sentido, a dieta assume papel fundamental no funcionamento do organismo, sendo seu controle extremamente importante para a prevenção de doenças como a cárie dentária, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares^{1,2,3,4}. A mudança nos hábitos alimentares é necessária, porém difícil, principalmente quando está associada ao consumo de sacarose. Nesse sentido, a busca por substitutos naturais do açúcar é de extrema importância como uma forma de contribuir para a prevenção do desenvolvimento de doenças^{5,6}.

A *Stevia rebaudiana* é um adoçante natural não calórico com potencial adoçante maior do que a sacarose, sem efeitos adversos e que tem demonstrado possuir muitos benefícios para a saúde sistêmica e, mais recentemente, para a saúde oral⁷. É considerada uma fonte de carboidratos, proteínas, fibras, minerais, vitaminas e aminoácidos^{8,9,10}. Os compostos adoçantes são encontrados principalmente nas folhas da planta e são chamados de glicosídeos, como o esteviosídeo, o mais abundante, seguido pelo rebaudiosídeo A⁸. A literatura tem mostrado que a *Stevia rebaudiana Bertoni*, apresenta também atividade anticariogênica, antidiabética, antioxidante, hipotensiva, anti-hipertensiva, antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral^{10,11}.

Os adoçantes de baixas calorias têm sido amplamente estudados e, atualmente, os adoçantes sintéticos são os mais disponíveis no mercado mundial, como o aspartame, a sacarina e a sucralose⁹. Entretanto, substâncias naturais com poucas calorias e grande potencial adoçante como a *Stevia rebaudiana* podem ser uma importante opção de substituição da sacarose⁸. Essa necessidade existe porque a sacarose, por ser facilmente metabolizada pelas bactérias orais, resulta na produção de ácidos responsáveis por desmineralizar os tecidos dentários, culminando na formação da cárie dentária¹². Por outro lado, na presença da *Stevia rebaudiana* ocorre uma diminuição da produção de ácidos pelas bactérias e de polissacarídeos insolúveis, determinando um baixo potencial cariogênico, um efeito antiplaca e uma menor desmineralização do esmalte dentário^{13,14,15,16,17}. Dessa forma, o objetivo da presente revisão de literatura é apresentar os benefícios da *Stevia rebaudiana* como importante opção para substituição do uso da sacarose e dos adoçantes artificiais, principalmente no que se refere a sua relação com a saúde bucal.

REVISÃO DE LITERATURA

A cárie dentária e sua associação com sacarose

A cárie dentária se caracteriza por ser uma doença biofilme-açúcar dependente, onde a presença de biofilme é o fator necessário e o açúcar é o fator determinante para o desenvolvimento da doença. Ou seja, as bactérias precisam se acumular nas superfícies dentárias e ser frequentemente expostas aos açúcares da dieta para o desenvolvimento da cárie dentária^{18,19}. O biofilme dentário é formado por um grupo heterogêneo de bactérias imersas em uma matriz extracelular e sua atividade metabólica causa flutuações no pH que alteram o fluido do biofilme, ocasionando um desequilíbrio na interface dente-biofilme, levando a uma perda ou ganho de minerais da superfície dental^{20,21}.

A desmineralização da superfície dental é causada pelos ácidos orgânicos produzidos durante a metabolização de açúcar pelas bactérias que compõem o biofilme cariogênico, esses ácidos tornam o fluido do biofilme insaturado em relação às propriedades de solubilidade

do esmalte^{22,23}. Um pH baixo crítico para a dissolução dos dentes é mantido por um certo tempo, mas retorna aos valores fisiológicos quando a exposição ao açúcar cessa. Portanto, quando o pH é elevado e as condições supersaturadas são novamente atingidas, uma certa quantidade de perda mineral pode ser recuperada pelo esmalte, e este processo é chamado de “remineralização”^{20,21}. O pH ácido é responsável pela instalação de um biofilme dental acidúrico e acidogênico. Se os ataques ácidos forem frequentes ou de longa duração, o processo de desmineralização continuará ocorrendo e o resultado será uma lesão de cárie²⁴.

Algumas bactérias presentes no biofilme utilizam os açúcares provenientes da dieta para seu metabolismo energético resultando na produção de Polissacarídeos Extracelulares (PEC) ou Polissacarídeos Intracelulares (PIC). Os PECs são capazes de modificar a matriz extracelular, alterando características do biofilme, aumentando a porosidade da matriz extracelular e o padrão de difusão dos ácidos nessa matriz, além de aumentar a aderência dos micro-organismos entre si e à superfície dentária, tornando, dessa forma, o biofilme mais cariogênico^{25,26,27}. Entre os carboidratos da dieta, a sacarose é considerada a mais cariogênica, devido às mudanças provocadas na composição da matriz do biofilme quando metabolizada por essas bactérias^{25,28}, pois somente a partir da sacarose é que ocorre a formação de PEC²⁷. Segundo Thylstrup e Fejerskov (2001), as bactérias com maior potencial cariogênico são os estreptococos do grupo mutans (EGM), pois são capazes de se aderir a superfícies que não descamam (a exemplo dos dentes) e de produzir PEC a partir da sacarose²⁹.

Stevia rebaudiana

A *Stevia rebaudiana* é uma planta nativa da América do Sul, especificamente do nordeste do Paraguai e do Brasil, na região das Cataratas do Iguaçu. Atualmente, é cultivada em várias regiões do mundo, como América do Norte, Ásia e Europa^{6,8}.

A *Stevia rebaudiana* é um adoçante natural não calórico com potencial adoçante maior do que a sacarose, sem efeitos adversos e que tem demonstrado possuir muitos benefícios para a saúde sistêmica e, mais recentemente, para a saúde oral⁷. O gênero *Stevia* inclui 230 espécies, entretanto somente *Stevia rebaudiana* apresenta a essência doce³⁰. Diversos produtos naturais foram isolados a partir das folhas da *Stevia*, como o esteviol e seus glicosídeos, entre os quais se encontram o esteviosídeo e o rebaudiosídeo. Além disso, também podemos encontrar diversos tipos de nutrientes, a exemplo de proteínas, carboidratos, lipídeos, vitaminas (C, B2, B1) e minerais^{8,31}.

A *Stevia rebaudiana* era utilizada antigamente pelas tribos Guarani do Paraguai e do Brasil, como adoçante de erva-mate e chás para tratar azia e outras doenças. O Japão foi o primeiro país na Ásia a utilizar o esteviosídeo como adoçante nas indústrias alimentícia e farmacêutica. Desde então o cultivo da *Stevia rebaudiana* se expandiu para várias outras regiões da Ásia⁷. Em 1909 o princípio doce da *Stevia rebaudiana* foi, pela primeira vez, isolado. É considerada uma fonte de carboidratos, proteínas, fibras, minerais, bem como aminoácidos dispensáveis e indispensáveis à nutrição humana. Os compostos adoçantes são encontrados principalmente nas folhas da planta e são chamados de glicosídeos, como o esteviosídeo, o mais abundante, seguido pelo rebaudiosídeo A⁸.

O esteviosídeo tem um potencial adoçante comparável à dos adoçantes artificiais comercializados e consumidos em vários alimentos e bebidas, sendo cerca de 300 vezes maior do que a sacarose. O rebaudiosídeo A é conhecido por ser ainda mais doce (até 450 vezes mais doce que a sacarose) e pode ser refinado para uma pureza de mais de 97%. As folhas, assim como o extrato de esteviosídeo puro, podem ser utilizados na sua forma natural ou preparados, e são termoestáveis à temperatura de até 200°C⁸.

Efeito antimicrobiano e anticariogênico da *Stevia*

A cárie dentária é resultante dos processos metabólicos das bactérias presentes no biofilme dentário, e metabólitos da fermentação de carboidratos³². Vários estudos mostram os efeitos anticariogênicos e antimicrobianos da *Stevia rebaudiana*. Em relação ao potencial anticariogênico, o mesmo está associado ao baixo potencial acidogênico e o efeito antiplaca^{6,8,16,32}.

Goodson et al.¹⁶, em um estudo *in vivo*, avaliaram o potencial cariogênico do rebaudiosídeo. Compararam a queda de pH no biofilme de uma solução de rebaudiosídeo A e outra de sacarose. A utilização da solução de rebaudiosídeo A apresentou baixo potencial acidogênico quando comparado com o grupo de enxágue oral com sacarose, uma vez que houve um aumento estatisticamente significativo no pH da placa no grupo de enxágue oral com *Stevia*.

O estudo de Giacaman et al. (2013) também demonstrou que a *Stevia rebaudiana*, além da Sacarina e Sucralose, apresenta baixa acidogenicidade, e todos os adoçantes testados, incluindo a *Stevia*, apresentaram menor perda de dureza da superfície do esmalte comparado à sacarose³³. Siraj et al. (2018) conduziu um estudo para avaliar a eficácia clínica de solução aquosa de extrato de *Stevia* a 0,2% e de produto *Stevia* comercialmente disponível sobre o pH da placa, em comparação com a solução de sacarose. Os resultados mostraram que houve uma redução no pH médio da placa após o enxágue com 10% de solução de sacarose, enquanto o pH da placa permaneceu quase o mesmo após o enxágue com o extrato de folhas de *Stevia* e as soluções do produto *Stevia*³⁴. Dois experimentos *in vitro* com objetivos de verificar a inibição do *Streptococcus sobrinus* por soluções de *Stevia*, mostraram uma diminuição da produção de polissacarídeos extracelulares, da adesão bacteriana e da hidrofobicidade da superfície^{14,15}.

Os efeitos dos extratos de plantas naturais sobre bactérias têm sido estudados por muitos pesquisadores em todo o mundo. Khan et al. (2012), utilizou solventes como água, hexano, metanol, etanol, acetona, acetato de etila e clorofórmio para extrair metabólitos secundários das folhas, caules e raízes da *Stevia rebaudiana*. Após analisou sua atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, utilizando tetraciclina como controle. Os extratos obtidos a partir das folhas apresentaram maior atividade antimicrobiana do que os extratos de caules e raízes. Os resultados demonstram que a atividade antimicrobiana está relacionada com o teor de metabólitos secundários presentes nas diferentes partes da planta, que é variável³⁵.

Outro estudo avaliou a atividade antimicrobiana de extratos de folhas de *Stevia rebaudiana* em solução aquosa, etanol e metanol. Os extratos apresentaram atividade antimicrobiana em relação ao controle ampicilina, entretanto, essas atividades foram menores³⁶. Os extratos aquosos de *Stevia rebaudiana* apresentaram elevada atividade antimicrobiana contra bactérias e contra fungos como *Cândida albicans*³⁷. Gamboa e Chaves avaliaram a atividade antimicrobiana de extratos de folhas de *Stevia rebaudiana* sobre micro-organismos cariogênicos. A avaliação da atividade antimicrobiana de 5 extratos (hexano, metanol, etanol, acetato de etila e clorofórmio) foi feita através do método de difusão em poço, com 16 espécies bacterianas gram-positivas dos gêneros *Streptococcus* e *Lactobacillus*. Para os extratos de hexano, etanol e metanol as zonas de inibição foram similares, entretanto, a concentração inibitória mínima (MIC) do extrato de hexano foi menor que as demais. As zonas de inibição para as espécies de *Lactobacillus* foram ligeiramente maiores nos extratos de acetato de etila e de clorofórmio, sugerindo que esses são micro-organismos mais suscetíveis³⁸.

Stevia contém tanino, xantinas (cafeína) e flavonóides que têm atividade antiplaca³⁹. Autores demonstraram que tanino, um componente do guaraná, e *S. rebaudiana* tem efeito anticariogênico quando adicionados à dieta de ratos, bem como ação antibacteriana^{40,41}. Ajagannavar et al. (2008), comparou a eficácia dos extratos alcoólico e aquoso da *S. rebaudiana*, sobre *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus acidophilus* em relação a Clorexidina. O efeito inibitório do extrato alcoólico da *Stevia* mostrou-se maior contra ambos os grupos bacterianos quando comparado ao extrato aquoso, entretanto, essa inibição ainda é menor

quando comparada à clorexidina. No que diz respeito ao MIC de extrato alcoólico de *Stevia*, a inibição de *S. mutans* e *L. acidophilus* com a concentração mais baixa foi superior quando comparada com a forma aquosa. Isto pode ser devido a uma melhor capacidade de dissolução em álcool, uma melhor biodisponibilidade e polaridade dos compostos antibacterianos⁴².

Um estudo realizado para verificar a atividade antibacteriana de clorofórmio e metanol, extraídos das folhas de *Stevia rebaudiana* contra *S. mutans*, mostrou que os extratos de clorofórmio e metanol exibiram atividades antibacteriana e antifúngica, dependendo da concentração utilizada. Acetona e etanol, também extraídos das folhas de *S. rebaudiana*, apresentaram efeito inibidor melhor contra *S. mutans*⁴³.

Recentemente outro estudo *in vitro* também avaliou a atividade antimicrobiana *in vitro* de solução de *Stevia rebaudiana* Bertoni e de solução de adoçantes não calóricos eritritol, Stevita® e Fit Sucralose® sobre *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei*. Os resultados encontrados mostram que a solução da planta *Stevia rebaudiana* Bertoni apresenta inibição sobre o crescimento bacteriano dos micro-organismos *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei*. Em relação ao *S. mutans*, não foi encontrada diferença estatística no tamanho do halo de inibição entre as concentrações 1%, 5% e 10% para clorexidina, eritritol e *Stevia*. Já em relação ao *L. casei*, halos de inibição estatisticamente maiores foram encontrados na presença de clorexidina em relação à *Stevia*, nas concentrações de 1% e 5%, e em relação ao eritritol, em 1%. Não foram observados halos de inibição para os produtos sucralose e Stevita em nenhuma das concentrações analisadas tanto para *S. mutans* quanto para *L. casei*⁴⁷. Com o objetivo de determinar o efeito da *S. rebaudiana* sobre o desenvolvimento de cáries quando incorporado em uma dieta cariogênica em um modelo de cárie controlada, dentes bovinos foram divididos em quatro grupos inoculados com *Streptococcus mutans* e expostos durante 4 dias a ciclos circulantes de caldo de soja tríplico suplementado com 5% de sacarose (três vezes/dia) e uma solução de lavagem mineral. Entre esses ciclos, cada grupo recebeu uma das quatro soluções experimentais: tampão de fosfato (PBS – controle negativo), solução de *Stevia* a 0,5%, solução de *Stevia* 5% ou solução de xilitol a 5%. O desenvolvimento de lesões de cárie foi analisado através da dureza superficial do esmalte. Os resultados obtidos mostraram que o uso de xilitol 5% resultou em uma placa significativamente menor no final do estudo em comparação com PBS e *Stevia* 5%, mas não significativamente diferente de *Stevia* 0,5%. Os dentes submetidos a *Stevia* 5% apresentaram lesões significativamente mais suaves do que os outros grupos, enquanto não houve diferença significativa nos escores de dureza entre xilitol 5%, *Stevia* 0,5% e PBS. Sob as condições altamente cariogênicas deste estudo, embora uma solução de *Stevia* 0,5% e uma solução de xilitol a 5% reduziram significativamente a quantidade de bactérias que aderiram aos dentes, nenhum dos suplementos utilizados neste estudo foi suficientemente forte para diminuir o desenvolvimento de lesões de cárie⁴⁴.

Influência sobre a saúde geral

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem a utilização terapêutica e farmacológica para a *Stevia rebaudiana* e seus extratos, uma vez que apresentam várias atividades biológicas e não são tóxicos. A *Stevia rebaudiana*, além da atividade anticariogênica, apresenta também atividade antidiabética, antioxidante, hipotensiva, anti-hipertensiva, antimicrobiana, anti-inflamatório e antitumoral¹⁰. No tratamento da diabetes mellitus, obesidade, hipertensão e na prevenção de cárie a *Stevia rebaudiana* e o esteviosídeo podem ser utilizados como substitutos da sacarose¹¹.

Além de substituto da sacarose, o esteviosídeo juntamente com outros componentes da *Stevia*, como rebaudiosídeo A, esteviol e isosteviol, oferecem benefícios terapêuticos apresentando propriedades anti-hiperglicêmica, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antitumoral, diurética, e efeitos imunomoduladores^{45,46}. Estudos toxicológicos mostraram que

o esteviosídeo não apresenta efeitos mutagênicos, teratogênicos ou cancerígenos e reações alérgicas não foram observadas quando utilizado como adoçante¹¹.

DISCUSSÃO

A *Stevia rebaudiana* é uma planta nativa da América do Sul com potencial para a produção de um adoçante natural de alta potência. Devido a sua composição e ao seu conteúdo de constituintes fitoquímicos promotores da saúde, é também uma matéria prima adequada para a extração e produção de ingredientes alimentares funcionais. É uma boa fonte de carboidratos, proteínas, fibras brutas, minerais, bem como aminoácidos, que são valiosos para a nutrição humana. Os compostos adoçantes, encontrados principalmente nas folhas da planta, são glicosídeos de esteviol, sendo o esteviosídeo o mais abundante, seguido pelo rebaudiosídeo A. São adoçantes não fermentativos de baixa caloria, não tóxicos, intensificadores de sabor⁸. Além do conteúdo adocicado, a *S. rebaudiana*, com seus constituintes vegetais secundários, também oferece benefícios terapêuticos devido a sua atividade biológica com seu potencial antidiabético, anticariogênico, antioxidante, hipotensor, anti-hipertensivo, antimicrobiano, anti-inflamatório e antitumoral¹⁰.

Os resultados obtidos por vários autores indicam que a solubilidade, concentração e composição de metabolitos secundários são responsáveis pela atividade antimicrobiana dos diferentes extratos. Esses compostos são potenciais candidatos futuros a produtos microbicidas terapêuticos^{10,35,37,47}. A massificação do uso da *Stevia rebaudiana* na indústria alimentícia e como adoçante aumenta a importância de investigar sua eficácia em combinação com outras substâncias, como nas formulações que normalmente são entregues ao público nas diferentes formas comerciais⁷. Também encontramos estudos sobre o papel dos adoçantes não calóricos na prevenção da cárie dentária. Estudos sugeriram que a *Stevia* em goma de mascar ou bebidas pode ser uma ferramenta eficaz para a prevenção da cárie dentária^{7,48}. Seriam interessantes estudos sobre a eficácia da *Stevia rebaudiana*, que é um adoçante natural não calórico, em modificar a estrutura do biofilme dentário com o uso concomitante da sacarose, além de, estudos com um período de intervenção e acompanhamento mais longos que pudessem avaliar possíveis modificações na saúde bucal.

A *Stevia rebaudiana* recebeu recentemente muito interesse pelo uso em produtos de higiene bucal, uma vez que provou ser um potente antimicrobiano sem efeitos colaterais locais^{17,49}. Os estudos sobre a *Stevia rebaudiana* trouxeram importantes informações a respeito do papel anticariogênico e antiperiodontopático, oriundo de sua capacidade de reduzir a carga bacteriana, a formação de biofilme, evitando diminuições de pH, e atuando como um agente anti-inflamatório e cicatrizante para o periodonto^{6,7,44,49}. Estudos sobre um possível papel antiperiodontopático são insuficientes para afirmar benefícios em humanos e, portanto, estudos *in vivo* e *in vitro* tornam-se necessários para continuar investigando essa propriedade. Portanto, a *Stevia rebaudiana* tem grande potencial para se tornar um complemento importante aos cuidados de saúde bucal, uma vez que estudos mostraram que a mesma apresenta efeito anticariogênico, devido ao seu baixo potencial acidogênico^{16,33,34}, ao efeito antiplaca^{7,14,15} e ao efeito antibacteriano em micro-organismos associados à cárie dentária^{7,13,15,38}. Também apresenta efeito antimicrobiano, visto que a *S. rebaudiana Bertoni* tem a capacidade de inibir o crescimento de certas bactérias^{13,17,35,37,47}. Possui o potencial de modificar o pH do biofilme devido a diminuição da produção de polissacarídeos extracelulares, da adesão bacteriana e da hidrofobicidade da superfície^{14,16,33,34}, modificando assim a virulência desse biofilme. Dessa forma, a *Stevia rebaudiana Bertoni* poderia ser usada na forma de bochechos, cremes dentais, goma de mascar, saliva artificial, comprimidos mastigáveis afim de auxiliar no controle e modificação do biofilme dental.

CONCLUSÕES

A *Stevia rebaudiana* é um adoçante não calórico de alta potência, visto que apresenta potencial terapêutico, sem efeitos adversos, sendo uma excelente opção para substituir a sacarose.

São necessários mais estudos relacionados ao isolamento, caracterização e identificação de substâncias presentes nos extratos e a ação destas sobre o biofilme dental associado à cárie e a doença periodontal. Essas substâncias poderiam posteriormente ser usadas em produtos orais devido ao seu potencial para modificar a patogenicidade do biofilme dental.

REFERÊNCIAS

1. Puri M, Sharma D, Tiwari A. Downstream processing of stevioside and its potential applications. *Biotechnol Adv* 2011; 29(6): 781-791.
2. Gross L, Li L, Ford E, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 774-779.
3. Welsh J, Dietz W. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with weight gain and incidence of type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2005; 23(4): 150-152.
4. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease. A multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(2):154-163.
5. Veja (1986). A doçura sem riscos (medicina), pp 60–62.
6. Slavutzky SMB. Stevia and sucrose effect on plaque formation. *J Verbr Lebensm*. 2010 Fev. 5(2):213-216.
7. Contreras S. Anticariogenic properties and effects on periodontal structures of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Narrative review. *J Oral Res*. 2013 Out; 2(3): 158-166.
8. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: a comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chem*. 2012 Jun; 132(3): 1121-1132.
9. Gupta P, Gupta N, Pawar AP, Birajdar SS, Natt AS, Singh HP. Role of sugar and sugar substitutes in dental caries: a review. *ISRN Dentistry Dec*; 2013:519421.
10. Ruiz-Ruiz JC, Moguel-Ordoñez YB, Segura-Campos MR. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015 Out; 57(12): 2680-2690.
11. Pól J, Hohnová B, Hyötyläinen T. Characterization of *Stevia rebaudiana* by comprehensive two-dimensional liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2007 May; 1150(1-2):85-92.
12. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*. 2003 Feb; 149(Pt 2):279-94.
13. Das S, Das A, Murphy R, Punwani I, Nasution M, Kinghorn A. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Res* 1992; 26(5): 363-366.
14. Suwannawong S, Srichan R, Triratana T, Surarit R. Effects of stevia extract on caries-inducing properties of *Streptococcus sobrinus*. Trabalho apresentado na Reunião Científica Anual, 19ª Associação Internacional de Pesquisa Dentária - Divisão do Sudeste Asiático e 13ª Associação do Sudeste Asiático para Educação Dentária, Tailândia, 2004.
15. Triratana T, Suwannawong SK, Srichan R, Surarit R. Inhibitory effect of xilitol and stevia extract on *Streptococcus sobrinus*. Resumo apresentado na Associação Internacional de Pesquisa dentária - Sessões Gerais & Exposição. Brisbane, 2006.
16. Goodson J, Cugini M., Floros C, Roberts C, Boileau A, Bell M. Effect of a Truvia™ Rebiana on Plaque pH. Abstract presented at the International Association for Dental Research General Sessions; Barcelona; 2010 Jul 14-17.
17. Henz SL, Arthur RA, Colvara BC, Severo R, Felten V. Atividade antimicrobiana de *Stevia rebaudiana* Bertoni e de adoçantes não calóricos sobre bactérias cariogênicas: estudo *in vitro*. *RFO UPF*. 2018 jan/abr; 23(1):37-41.
18. Fejerskov O, Thylstrup A. Different concepts of dental caries and their implications. *In: Textbook of clinical cariology*. 2nd ed. Munksgaard, Copenhagen; 1994. chapter 9.
19. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz Oral Res*. 2009;23 Suppl 1:23–30
20. Cury JA, Tenuta LMA. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Adv Dent Res*. 2008;20(1):13–6.
21. Cury JA, Rebelo MA, Del Bel Cury AA, Derbyshire MT, Tabchoury CP. Biochemical Composition and cariogenicity of Dental Plaque formed in the presence of Sucrose or Glucose and Fructose. *Caries Res*. 2000 Nov-Dez. 34(6): 491-497.

22. Silva ACB, Cruz JS, Sampaio FC, Araújo DAM. Detection of oral streptococci in dental biofilm from caries-active and caries-free children. 2008 Oct-Dec; 39(4): 648–651.
23. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? J Can Dent Assoc 2003; 69:722-724.
24. Johansson I, Birkhed D. A dieta e o processo cariogênico. In: Thylstrup A, Fejerskov O. Cariologia clínica 2 ed. São Paulo: Santos; 1995. p. 283-310.
25. Rölla G. Why is sucrose so cariogenic? The role of glucosyltransferase and polysaccharide. Scand J Dent Res 1989;97:115-119.
26. Paes Leme AF, Koo H, Bellato CM, Bedi G, Cury JA. The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation - new insight. J Dent Res 2006; 85:878-887.
27. Fejerskov O, Manji F. Risk assessment in dental caries. In: Bader, J. D. Risk assessment in dentistry. Chapel Hill: University of North Carolina Dental College; 1990. p. 215-217.
28. Paes Leme AF, Bellato CM, Bedi G, Cury AA, Koo H, Cury JA. Effects of sucrose on the extracellular matrix of plaque-like biofilm formed in vivo, studied by proteomic analysis. Caries Res. 2008 Out; 42(6): 435-43.
29. Thylstrup A, Fejerskov O. Cariologia Clínica. 2. ed. São Paulo: Santos, 2001.
30. Yadav AK, Singh S, Dhyani D, Ahuja PS. A review on the improvement of stevia [*Stevia rebaudiana* (Bertoni)]. Can J Plant Sci. 2011; 91(1): 1-27.
31. Gupta E, Purwar S, Sundaram S, Rai GK. Nutritional and therapeutic values of *Stevia rebaudiana*: a review. J Med Plants Res. 2013 Nov; 7(46):3343-3353.
32. Sapuyes GRV, Vargas SE, Jaimes FOG, Bolaños NC, Scarpetta RAG. Actividad inhibitoria de *Stevia rebaudiana* Bertoni sobre *Lactobacillus acidophilus* y *Streptococcus mutans*. Revista Nal de Odontologia UCC. 2010 Jun; 6(10):57-64.
33. Giacaman RA, Campos P, Muñoz-Sandoval C, Castro RJ. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. Arch Oral Biol. 2013 Sep; 58(9):1116-22.
34. Siraj ES, Pushpanjali P, Manoranjitha BS. Efficacy of stevioside sweetener on pH of plaque among young adults. Dent Res J (Isfahan) 2019 Mar-Apr; 16(2): 104–109.
35. Khan JA, Mishra SK, Vandana K. Screening of antibacterial properties of *Stevia rebaudiana*. International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences. 2012; 1(10):1517-1523.
36. Das K, Dang R, Gupta N. Comparative antimicrobial potential of different extracts of leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. Int J Nat Eng Sci 2009; 3(1): 65–68.
37. Jayaraman S, Manoharan MS, Illanchezian S. In vitro antimicrobial and antitumor activities of *Stevia rebaudiana* (Asteraceae) leaf extracts. Trop J Pharm Res. 2008 Dec; 7(4):1143-1149.
38. Gamboa F, Chaves M. Antimicrobial potential of extracts from *Stevia Rebaudiana* leaves against bacteria of importance in dental caries. Acta Odontol Latinoam. 2012; 25(2):171-5.
39. Menaker L. Cáries dentarias: bases biológicas. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; 1989. p.461.
40. Oliveira SS, Abdo RCC, Pinheiro CE, Pavarini A; Vono BG. Influência do guaraná, da *Stevia rebaudiana* Bertoni e do esteviosídeo na incidência de cárie em ratos. Estomatol Cult. 1985 Jul/Set; 15(3):16–19.
41. Pinheiro CE, Oliveira SS, Silva MSMB, Poletto MIF, Pinheiro CF. Efeito dos extratos de guaraná e de *Stevia Rebaudiana* Bertoni (folhas) e do esteviosídeo, sobre a fermentação e a síntese de polissacarídeos extracelulares insolúveis da placa dentária. Rev Odontol USP 1987; 1(4):9-13.
42. Ajagannanavar SL, Shamarao S, Battur H, Tikare S, Al-Kheraif AA, Al Sayed MS. Effect of aqueous and alcoholic *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) extracts against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in comparison to chlorhexidine: an in vitro study. J Int Soc Prev Community Dent. 2014 Dez; 4(2):S116–S121.
43. Debnath M. Clonal propagation and antimicrobial activity of an endemic medicinal plant *Stevia rebaudiana*. J Med Plants Res. 2008 Fev; 2(2):45–51.
44. Kishta-Derani M, Neiva GF, Boynton JR, Kim YE, Fontana M. The microbial potential os stevia in na in vitro microbial caries model. Am J Dent. 2016 Apr; 29(2): 87-92.
45. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacol Ther. 2009 Jan; 121(1):41-54.
46. Ingenito A et al. Is *Stevia rebaudiana* Bertoni a Non Cariogenic Sweetener? A Review. Molecules. 2016 Jan; 21(1):38.
47. Gosh, S., Subudhi, E. and Nayak, S. Antimicrobial assay of *Stevia rebaudiana* Bertoni elaf extracts against 10 pathogens. Int. J. Integrat. Biol. 2008; 2(1):27–31.
48. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutr J. 2017 Sep. 16(1):55.
49. Vandana K, Reddy VC, Sudhir KM, Kumar K, Raju SH, Babu JN. Effectiveness of stevia as a mouthrinse among 12–15-year-old schoolchildren in Nellore district, Andhra Pradesh – A randomized controlled trial. J Indian Soc Periodontol. 2017 Jan-Fev; 21(1): 37-43.