



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS BAIXADA SANTISTA

NATÁLIA DA SILVA GOMES

**MICROBIOTA ORAL E SEU PAPEL NO BINÔMIO SAÚDE-
DOENÇA**

Santos -SP 2022

NATÁLIA DA SILVA GOMES

**MICROBIOTA ORAL E SEU PAPEL NO BINÔMIO SAÚDE-
DOENÇA**

Trabalho e Conclusão de Curso apresentado como requisito
parcial para obtenção do grau em Bacharel em Nutrição e
aprovação na Unidade Curricular TCC 2.
Universidade Federal de São Paulo - Campus Baixada
Santista.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Cristina Alves

Santos -SP 2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada por sistema automatizado
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D111mm Gomes, Natália .
Microbiota oral e seu papel no binômio saúde-
doença. / Natália Gomes; Orientadora Claudia
Cristina Alves; Coorientador . -- Santos, 2023.
21 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Nutrição) -- Instituto Saúde e
Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, 2023.

1. Microbiota oral. 2. Doença oral/bucal. 3.
Prebióticos. 4. Probióticos. 5. Simbióticos. I. Alves,
Claudia Cristina , Orient. II. Título.

CDD 613.2

Resumo: A cavidade oral apresenta uma infinidade de microrganismos benéficos e patogênicos. Estes, constituem a microbiota oral, interagem entre si e determinam condições de saúde ou doenças bucais. O desequilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas estabelecem um estado de disbiose, onde microrganismos patogênicos ultrapassam quantitativamente as espécies benéficas. A disbiose contribui nas modificações da barreira da mucosa oral, além de estar fortemente associada com doenças sistêmicas e orais, como a periodontite.

Objetivo: O estudo teve como objetivo principal identificar o papel da microbiota oral e sua interface entre saúde e doença, e investigar se agentes biomoduladores como prebióticos, probióticos ou simbióticos possuem potencial para contribuir como adjuvantes na prevenção ou controle de doenças bucais.

Material e métodos: O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada através da base eletrônica de dados Pubmed. Foram selecionados apenas artigos científicos em inglês, publicados entre 2018 e 2022, e nesse levantamento foi aplicado ao descritor palavras-chave como “oral disease”, “oral mucosal barrier”, “oral microbiota microorganisms”, “prebiotics”, “probiotics” e “synbiotics”.

Resultados e discussão: Os resultados sugerem que a terapia convencional pode ser associada a agentes biomoduladores, e que essa suplementação pode ser uma potente estratégia para prevenir ou tratar doenças orais.

Conclusão: O processo de disbiose é capaz de prejudicar a saúde do hospedeiro, podendo resultar tanto no surgimento quanto no agravamento de doenças orais. É de suma importância optar pelo uso de estratégias que possam garantir a diversidade, equilíbrio e composição da microbiota oral. A oferta de suplementos prebióticos, probióticos ou simbióticos podem intervir positivamente na função imunológica e sistêmica, além de reduzir a inflamação promovida pela disbiose oral.

Palavras-chave: Doença bucal/oral, Barreira da mucosa oral, Microrganismos da microbiota oral, Prebióticos, Probióticos, Simbióticos.

Abstract: The oral cavity presents a multitude of beneficial and pathogenic microorganisms. These constitute the oral microbiota, interact with each other and determine oral health conditions or diseases. The imbalance between beneficial and pathogenic bacteria establishes a state of dysbiosis, where pathogenic microorganisms quantitatively outnumber the beneficial species. Dysbiosis contributes to changes in the oral mucosal barrier, and is strongly associated with oral and systemic diseases, such as periodontitis.

Objective: The main purpose of this study was to identify the role of the oral microbiota and its interface between health and disease, and to investigate whether biomodulatory agents such as prebiotics, probiotics or symbiotics have the potential to contribute as adjuvants in the prevention or control of oral diseases.

Material and methods: This study is a literature review carried out using the Pubmed electronic database. Only scientific articles in English, published between 2018 and 2022, were selected, and in this survey it was applied to the descriptor keywords such as "oral disease", "oral mucosal barrier", "oral microbiota microorganisms", "prebiotics", "probiotics" and "synbiotics".

Results and discussion: The results suggest that conventional therapy can be associated with biomodulatory agents, and that this supplementation can be a powerful strategy to prevent or treat oral diseases.

Conclusion: The dysbiosis process is capable of harming the host's health, and may result in both the onset and worsening of oral diseases. It is of utmost importance to opt for the use of strategies that can ensure the diversity, balance, and composition of the oral microbiota. Offering prebiotic, probiotic, or symbiotic supplements can positively intervene in immune and systemic function, and reduce the inflammation promoted by oral dysbiosis.

Keywords: Oral/oral disease, oral mucosal barrier, Oral microbiota microorganisms, Prebiotics, Probiotics, Symbiotics.

MICROBIOTA ORAL E SEU PAPEL NO BINÔMIO SAÚDE-DOENÇA- UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Natália da Silva Gomes, Claudia Cristina Alves

Microbioma e Microbiota Oral

Um microbioma é constituído por determinada comunidade de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos, como bactérias, archaea, fungos, protozoários e vírus, que habitam diferentes locais do corpo humano. A microbiota compreende todos os seres vivos que formam um determinado microbioma, sendo que tais seres vivos interagem entre si e estabelecem condições de saúde ou doença(1,2). Para que o microbioma apresente efeitos positivos, há a necessidade de uma composição adequada da microbiota, representada pela diversidade e abundância de espécies, além do equilíbrio entre o microbioma e o hospedeiro(3). Da mesma forma que os diferentes microbiomas agem no equilíbrio local de onde pertencem, o microbioma oral tem papel fundamental na manutenção da saúde bucal e também na saúde sistêmica(4,5).

A formação do microbioma humano tem início logo após o nascimento e sofre grandes alterações na diversidade desses microrganismos ao longo da vida como resultado da interação entre a fisiologia do hospedeiro e as microbiotas dos diferentes tecidos(6). Seguindo da microbiota intestinal, a cavidade oral apresenta a segunda maior microbiota em questão de diversidade de microrganismos, capaz de comportar mais de 700 espécies microbianas(7).

Segundo a Human Oral Microbiome Database (HOMD) existem na cavidade oral 774 espécies de bactérias, divididos em seis filos principais, sendo que 58% delas são oficialmente nomeadas, 16% não possuem identificação, porém são cultivadas e 26%

são conhecidas como filotipos não cultivadas(8). Esses microrganismos estabelecem a composição da microbiota comensal oral, e estão presentes nas superfícies dos dentes e nos tecidos moles da cavidade oral, e exercem a função de estimular o sistema imunológico do hospedeiro(9).

A microbiota oral não é homogênea e sua composição pode incluir microrganismos aeróbios, anaeróbios, microaerófilos e capnófilos que são distribuídos onde seu desenvolvimento é mais favorável(10). A composição apresenta um ecossistema de alta complexidade, por contemplar uma série de nichos ecológicos existentes no corpo humano(11). Tal complexidade ocorre devido às condições ambientais nas diferentes regiões da cavidade oral, capazes de oferecer uma variedade de habitats para que os microrganismos possam se proliferar, como nos dentes, língua, mucosa não-queratinizada, sulco gengival, lábio, palatos duro e mole. A diferenciação da composição da microbiota oral compreende a concentração de íons vasculares, taxa de fluxo salivar, pressão parcial de oxigênio e medidas de higiene bucal. Dessa forma, todas as características da cavidade oral, sejam elas microbiológicas, químicas ou mecânicas, podem estabelecer a capacidade desses microrganismos de habitar essa área (12). É justamente nesse microambiente que os microrganismos podem encontrar a situação ideal para criar arranjos microbianos denominados biofilmes. As formações da matriz desses biofilmes são um agrupamento de substâncias poliméricas extracelulares (polissacarídeos, água, DNA, lipídeos e proteínas) que contribuem com a colonização e interação microbiana, que regulam, estabilizam e remodelam as comunidades de microrganismos(13). Dentro do biofilme, a interação entre as bactérias ocorre por meio da produção de sinais, monitoramento da densidade populacional e regulação da expressão gênica(4). Além de possuir biofilmes, na microbiota oral também estão presentes algumas bactérias que podem ser encontradas nos epitélios. A espécie

Porphyromonagingivalis, por exemplo, é considerada oportunista e apesar de estar presente nos epitélios saudáveis, pode causar doenças em algumas situações(14).

Os fungos também são de extrema importância no que diz respeito à manutenção e equilíbrio da microbiota, embora estejam em pequena quantidade na microbiota oral. Até recentemente, o gênero *Candida* é o grupo de fungos mais reconhecido na população microbiana, no entanto, outros gêneros também são detectados em uma porcentagem alta de indivíduos, incluindo *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Fusarium*, *Cryptococcus* e *Aspergillus*(4). A espécie *Candida albicans* é conhecida por se aderir à mucosa e se juntar a outras bactérias orais. Esta característica de se aderir a outras bactérias orais não é comum, pois a maioria está coaderida (ligada a bactérias imobilizadas) ou coagregada (ligado a bactérias em suspensão). Dessa forma, a *Candida albicans* pode servir como uma ponte entre a mucosa e as bactérias que normalmente não aderem a superfícies das mucosas, como a *Staphylococcus mutans*(15). Segundo Krom et al. (2014), esse mecanismo simbiótico pode favorecer as bactérias de várias maneiras, como evitar a remoção por fluxo salivar e deglutição, ou adquirir um perfil menos suscetível ao tratamento com antibióticos, e ainda adquirir proteção parcial contra antimicrobianos(16).

Barreira Epitelial, Microbiota e Imunidade da Mucosa Oral

A cavidade oral possui uma mucosa que confere proteção contra diversos patógenos por intermédio de suas funções de barreira física e imunológica(17). A barreira física é composta por células epiteliais estratificadas e junções, e a barreira imunológica é capaz de preservar o ambiente interno mantendo a condição de homeostase. Diferentes alterações em componentes imunológicos, microrganismos e saliva podem desencadear

a quebra na barreira epitelial oral. E ainda, modificações tanto na estrutura quanto nas funções da barreira da mucosa oral podem contribuir para o surgimento de enfermidades orais e outras doenças que afetam diversas partes do corpo humano (18).

O sistema imunológico associado à microbiota oral demonstra ser importante para o bom desempenho da barreira epitelial oral(19). Em estado de equilíbrio com seu hospedeiro, os microrganismos são capazes de habitar nas superfícies mais duras e nos tecidos moles da mucosa oral(9). A microbiota comensal está intimamente envolvida na função imunológica da barreira, ao ser capaz de modular as respostas imunológicas e homeostáticas/protetoras nos tecidos da mucosa(9).

A composição da microbiota oral oscila ao longo da vida, e diversos são os fatores que contribuem para isto, não apenas a idade, mas também alimentos provenientes de dietas, fatores ambientais e de origem genética(20). Dessa forma, pode-se concluir que a formação da microbiota acontece de maneira dinâmica que abrange a interação entre a genética do hospedeiro, seu sistema imunológico e a exposição a fatores ambientais.

Durante a gestação, acontece uma conversa cruzada entre antígenos microbianos materno e as células apresentadoras de antígenos fetais por meio de tecidos placentários que influenciam a tolerância pré-natal ao microbioma materno, permitindo o desenvolvimento de um microbioma em equilíbrio. Também, o tipo de parto também define os gêneros de microrganismos ao qual o bebê é apresentado pela primeira vez. Crianças nascidas por via vaginal podem formar um microbioma oral composto por gêneros bacterianos específicos do canal vaginal, como por exemplo, *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia* e *Gardnerella*. Em contrapartida, bebês que nasceram via cesárea apresentam gêneros como *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Tepidmicrobium*, *Bifidobacterium* e *Propionibacterium*(21). Nas fases iniciais da vida, a composição da microbiota é quase inexistente, sendo que os primeiros habitantes são microrganismos

provenientes da mãe. De 0 a 3 meses, os principais colonizadores da microbiota oral são bactérias gram-positivas como os gêneros *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Lactobacillus*. Entre 3 e 6 meses, a colonização é feita por *Gemella*, *Granulicatella*, *Haemophilus* ou *Rothia*. Com o surgimento dos dentes de leite ocorre a introdução de novos alimentos e como consequência a higiene bucal se intensifica, então as espécies de *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium* e *Tenericutes* se tornam predominantes(7,22). E, quando adultos, ocorre ampliação das espécies na microbiota oral com o desenvolvimento de microrganismos específicos, com a predominância de bactérias dos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactérias*, *Fusobacterias* e *Proteobacterias*(4). Em uma mucosa oral saudável predominam os gêneros *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Lactobacillus*, *Treponema*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Eikenella* dentre outros(4).

Microbioma oral e disbiose – interface entre saúde e doença

O equilíbrio do microbioma humano é importante para a homeostase do organismo, no qual os microrganismos que coabitam estão em estado de simbiose com o hospedeiro. Porém, quando há desequilíbrios de alguma microbiota com aumento na quantidade ou diversidade de microrganismos oportunistas ocorre um processo denominado disbiose que pode favorecer a transição nos estados de saúde e doença (23,24).

A disbiose contribui com o desequilíbrio da resposta inflamatória, com modificações de mecanismos moleculares que propiciam o surgimento de enfermidades (7,25). Isso ocorre, pois a inflamação da mucosa afetada pode modular respostas imunológicas inatas e adaptativas. Ainda, essas inflamações surgem devido à redução no número de microrganismos simbiotes e aumento no número de microrganismos com

grande potencial patogênico(26). Os receptores de reconhecimento de padrões (PRR) presentes na superfície celular logo após o reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógeno (PAMPs), que são substâncias microbianas que ativam a imunidade inata, permitem que o hospedeiro identifique a presença de agentes infecciosos e, ativam uma série de vias de sinalização intracelular, estimulam respostas pró-inflamatórias e antimicrobianas. As vias de transdução de sinal induzidas pelos PRR geram a ativação da expressão gênica e síntese de citocinas(18).

Os diferentes microrganismos que habitam a cavidade oral estão expostos a diversos fatores como imunidade, alteração de pH bucal, consumo alimentar deficiente em vitaminas e outros micronutrientes, uso de fármacos, consumo de tabaco e álcool, higiene bucal e contato com fatores ambientais como clima e a qualidade do ar inspirado(5,27).O tabagismo é um dos fatores de ameaça mais expressivos tanto para o início quanto para o avanço da periodontite, e se torna condição preditiva para o sucesso da terapia periodontal (28,29). O tabagismo pode propiciar alteração direta no micro habitat ao interferir na comunicação entre os microrganismos, ou de forma indireta, ao intervir no sistema imunológico, prejudicando o processo de criação de biofilmes ou até mesmo no fluxo de oxigênio local (30). A ação do tabagismo na destruição dos tecidos periodontais pode ocorrer ao comprometer a quimiotaxia dos granulócitos, neutrófilos e da função fagocitária, atuando na imunidade humoral afetando níveis séricos de imunoglobulinas G e E (IgG e IgE). Ainda pode elevar a síntese de espécies reativas de oxigênio e a liberação de algumas proteases, como collagenase e elastase, além de estimular a síntese de citocinas pró-inflamatórias, nos tecidos periodontais(13).

Alterações patológicas na mucosa oral e periodontal podem estar associadas à invasão de microrganismos patogênicos(13), que estimulam respostas imunológicas no tecido conjuntivo e promovem o desenvolvimento e progressão de doenças(31). A

inflamação gerada pela disbiose na mucosa bucal está vinculada a doenças periodontais como cárie dentária, gengivites, candidíase oral, periodontites ou mesmo câncer bucal(9,24,32). A composição alterada dos microrganismos presentes na microbiota oral atingem o trato digestivo por meio da saliva e podem estar associados a doenças digestivas(5,33,34). Evidências recentes demonstram que a doença periodontal está fortemente relacionada com a piora dos sintomas associados à COVID-19(35).

A resposta imunoinflamatória inicial do hospedeiro é caracterizada a princípio pela gengivite, sendo uma reação inflamatória aguda fisiológica no qual há formação de placas supra e subgengival, que envolvem células epiteliais e fibroblastos, células fagocíticas, proteínas complemento e neuropeptídeos. Citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL), IL-1 β e IL-6 recrutam células imunológicas para as regiões infeccionadas e ampliam a expressão de moléculas de adesão para sítios internos dos vasos e elevam a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias. A diminuição gradativa da inflamação leva à eliminação das placas e restabelecem a homeostase do hospedeiro(13). A periodontite é gerada por desequilíbrio imunológico que pode destruir estruturas de suporte dos dentes, que incluem o ligamento periodontal e osso alveolar. Além disso, a periodontite está fortemente associada à presença de microrganismos sob condição de disbiose em um hospedeiro vulnerável(36).

Existem espécies de microrganismos mais predominantes nas doenças periodontais, como *Porphyromonagingivalis*, *Tanerella*, *Treponema denticola* e *Forsythia*. Outras espécies podem estar mais presentes com o aumento da gravidade da doença, entre eles, *Filifactoralocis*, *Synergistetes*, *Actinomyces* e *Actinomyce Temcomitans*. Em termos de gênero, o *Treponema* está evidenciado em doenças periodontais, enquanto em microbiotas orais saudáveis prevalecem *Rothia*, *Actinomyces* *Neisseria*(37).

A terapia periodontal com ou sem antimicrobianos é capaz de remover o biofilme e continua sendo o cuidado preconizado. Porém, os pacientes não respondem de forma semelhante ao tratamento, pois existe diferença na resposta inflamatória do hospedeiro que incentiva a modulação por células imunológicas dos tecidos periodontais(38). Dessa forma, ter como objetivo apenas a eliminação de microrganismos patogênicos não alcança resultados favoráveis em todos os pacientes com doenças periodontais(39). Permanece a necessidade de abordagens terapêuticas adjuvantes com potencial para modular particularidades da resposta inflamatória e obter benefícios em longo prazo(38).

Foi realizado estudo com 26 pacientes que testaram positivo para Covid-19, após detecção de Sars-Cov-2, por meio da coleta de amostras utilizando swabs com amostras da orofaringe, mucosa oral, língua, palato e bochecha. Os autores identificaram que os pacientes que adquiriam Covid-19 possuem uma microbiota oral diferente que incluem microrganismos como *P. salivae*, *V. infantium*, *P. jejuni* e *S. purpúrea*. Em contrapartida, espécies biomarcadoras para microbiota oral saudável são *N. perflava*, *K. gabonenses*, *G. elegans*, *Porphyromonas*, *Gemellataiwanensis*, *R. mucilaginosa* e *Streptococcus oralis*(40).

Prebióticos, probióticos e simbióticos no tratamento da disbiose induzida por periodontites

Tem-se investigado o impacto da suplementação dos prebióticos, probióticos e simbióticos em diversas condições de saúde e doença para compreender melhor seus efeitos na modulação da microbiota no tratamento da disbiose impulsionado por doenças periodontais(9).

Os prebióticos são substratos que os microrganismos utilizam de forma seletiva e contribuem para efeitos benéficos na saúde, esses efeitos incluem defesa contra patógenos, absorção de minerais, efeitos metabólicos dentre outros (41). Estudos sugerem que os prebióticos contribuem beneficamente no sistema imunológico potencializando as funções imunes por meio da regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias e regulação negativa de citocinas pró- inflamatórias(42). E ainda, evidências apontam que N-acetil-D-manosamina in vitro tem potencial para estimular o crescimento de bactérias benéficas como *S. mitis* e *S. oralis* em biofilmes abundantes em nutrientes(43). Os prebióticos incluem, por exemplo, frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos, mananoligossacarídeos, alguns ácidos graxos, a lactulose, derivados de inulina, além de oligossacarídeos presentes no leite materno(44,45).

Em contrapartida, segundo a definição estabelecida pela Organização mundial da saúde (OMS, 2002), os probióticos “são microrganismos vivos presentes naturalmente em determinados alimentos ou suplementos que quando administrados em quantidades adequadas, promovem benefícios na saúde do hospedeiro”. Os probióticos mais utilizados são bactérias das espécies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, assim como leveduras do tipo *Saccharomyces*(46). Existem evidências que os probióticos podem prevenir doenças e são potencialmente eficazes com terapêutico adjuvante para diversas doenças inflamatórias. Além de seu benefício associado à eliminação de patógenos e modulação do microbioma, os probióticos são preparados para equilibrar a expressão de genes que estão relacionados com o sistema imunológico, além de inibir vias inflamatórias, possibilitar a atividade de células T-reguladoras, elevar a defesa das células hospedeiras contra a exaustão fisiológica e aprimorar a função da barreira epitelial(47,48).

Segundo a Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAAP), os simbióticos são caracterizados como “uma combinação de probióticos e prébióticos que podem ser utilizados seletivamente pelos microrganismos ou pela microbiota residente ou colonizadora do hospedeiro que conferem benefícios à saúde” (49). Um estudo clínico investigou a eficácia dos efeitos da suplementação de um simbiótico em conjunto com a terapia periodontal não cirúrgica no tratamento de periodontite e biomarcadores de estresse oxidativo em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados demonstraram que a suplementação do simbiótico foi capaz de contribuir beneficamente na melhora do estado inflamatório, antioxidante e periodontal (50). Portanto, terapias pré, probióticas ou simbióticas podem ser consideradas potentes estratégias para prevenção, bem como tratamento de doenças periodontais(51).

Considerações Finais

A periodontite é uma doença crônica que afeta tecidos de suporte dos dentes e pode ocasionar diversos danos na saúde bucal. O estilo de vida, higiene oral, tabagismo, alimentação saudável e a modulação do microbioma oral são importantes componentes para a manutenção do estado de saúde oral e representam importantes fatores que contribuem para evitar a instalação da disbiose e manter a homeostase do organismo do hospedeiro.

A estratégia terapêutica inicialmente preconizada no tratamento da doença periodontal é a remoção da placa dentária da linha gengival que pode ou não ser acompanhada de antimicrobianos e antisépticos. Porém, tais estratégias conferem apenas efeitos instantâneos, além de não poder ser utilizada a longo prazo. Diante disso, é importante instruir os indivíduos no que diz respeito a sua saúde bucal, com escolhas

saudáveis além de fazer uso de mais estratégias que possam manter a diversidade, equilíbrio e composição da microbiota, como o uso dos prebióticos, probióticos ou simbióticos para prevenir e tratar as doenças como a periodontite.

REFERÊNCIAS

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 30 de junho de 2020;8(1):103.
2. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*. julho de 2012;18 Suppl 4:2–4.
3. Kilian M. The oral microbiome - friend or foe? *Eur J Oral Sci*. outubro de 2018;126 Suppl 1:5–12.
4. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol*. 2016;97:171–210.
5. Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness*. 1º de março de 2019;8(1):8–15.
6. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci*. 30 de abril de 2020;12(1):12.
7. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. abril de 2019;23(1):122–8.
8. HOMD :: Banco de Dados de Microbiomas Oraís Humanos [Internet]. [citado 22 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.homd.org/>
9. Lin D, Yang L, Wen L, Lu H, Chen Q, Wang Z. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis. *Mucosal Immunol*. novembro de 2021;14(6):1247–58.
10. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. maio de 2018;9(5):488–500.
11. Lee YH, Chung SW, Auh QS, Hong SJ, Lee YA, Jung J, et al. Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics (Basel)*. 16 de julho de 2021;11(7):1283.
12. Cornejo Ulloa P, van der Veen MH, Krom BP. Review: modulation of the oral microbiome by the host to promote ecological balance. *Odontology*. outubro de 2019;107(4):437–48.
13. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. janeiro de 2022;23(9):5142.

14. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, Tozum TF, et al. *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 11 de dezembro de 2019;7(4):E114.
15. Williams DW, Jordan RPC, Wei XQ, Alves CT, Wise MP, Wilson MJ, et al. Interaction of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *J Oral Microbiol*. 21 de outubro de 2013;5.
16. Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. *Candida* and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *J Dent Res*. maio de 2014;93(5):445–51.
17. Pelaez-Prestel HF, Sanchez-Trincado JL, Lafuente EM, Reche PA. Immune Tolerance in the Oral Mucosa. *Int J Mol Sci*. 10 de novembro de 2021;22(22):12149.
18. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int J Mol Sci*. 22 de julho de 2021;22(15):7821.
19. Paradis T, Bègue H, Basmaciyan L, Dalle F, Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogen Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2 de março de 2021;22(5):2506.
20. Ptasiwicz M, Grywalska E, Mertowska P, Korona-Głowniak I, Poniewierska-Baran A, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. Armed to the Teeth-The Oral Mucosa Immunity System and Microbiota. *Int J Mol Sci*. 14 de janeiro de 2022;23(2):882.
21. Li H, Wang J, Wu L, Luo J, Liang X, Xiao B, et al. The impact of delivery mode on infant's oral microflora. *Sci Rep*. 9 de agosto de 2018;8(1):11938.
22. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci*. 30 de abril de 2020;12(1):12.
23. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*. dezembro de 2020;113(12):2019–40.
24. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol 2000*. junho de 2021;86(1):57–78.
25. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annu Rev Immunol*. 26 de abril de 2020;38:23–48.
26. Pellon A, Sadeghi Nasab SD, Moyes DL. New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [citado 20 de setembro de 2022];10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00081>

27. Varela-López A, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. Nutraceuticals in Periodontal Health: A Systematic Review on the Role of Vitamins in Periodontal Health Maintenance. *Molecules*. 20 de maio de 2018;23(5):E1226.
28. Alexandridi F, Tsantila S, Pepelassi E. Smoking cessation and response to periodontal treatment. *Aust Dent J*. junho de 2018;63(2):140–9.
29. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. junho de 2020;83(1):26–39.
30. Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *Journal of Translational Medicine*. 15 de julho de 2019;17(1):225.
31. Park SY, Hwang BO, Lim M, Ok SH, Lee SK, Chun KS, et al. Oral-Gut Microbiome Axis in Gastrointestinal Disease and Cancer. *Cancers (Basel)*. 28 de abril de 2021;13(9):2124.
32. Su SC, Chang LC, Huang HD, Peng CY, Chuang CY, Chen YT, et al. Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. *Carcinogenesis*. 11 de fevereiro de 2021;42(1):127–35.
33. Chang CS, Kao CY. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *J Biomed Sci*. 21 de agosto de 2019;26(1):59.
34. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. dezembro de 2018;16(12):745–59.
35. Coke CJ, Davison B, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L, et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J Clin Med*. 5 de janeiro de 2021;10(1):E156.
36. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. outubro de 2020;84(1):14–34.
37. Cai Z, Lin S, Hu S, Zhao L. Structure and Function of Oral Microbial Community in Periodontitis Based on Integrated Data. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:663756.
38. Van Dyke TE. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. outubro de 2020;91 Suppl 1:S19–25.
39. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. fevereiro de 2018;76(1):131–49.
40. Iebba V, Zanotta N, Campisciano G, Zerbato V, Di Bella S, Cason C, et al. Profiling of Oral Microbiota and Cytokines in COVID-19 Patients. *Frontiers in*

Microbiology [Internet]. 2021 [citado 21 de setembro de 2022];12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.671813>

41. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. outubro de 2019;16(10):605–16.
42. Shokryazdan P, Faseleh Jahromi M, Navidshad B, Liang JB. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. *Med Microbiol Immunol*. fevereiro de 2017;206(1):1–9.
43. Slomka V, Herrero ER, Boon N, Bernaerts K, Trivedi HM, Daep C, et al. Oral prebiotics and the influence of environmental conditions in vitro. *J Periodontol*. junho de 2018;89(6):708–17.
44. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 20 de janeiro de 2020;12(1):E266.
45. Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients*. 9 de abril de 2020;12(4):1037.
46. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children - a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther*. junho de 2019;49(11):1376–84.
47. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. maio de 2019;25(5):716–29.
48. Daniali M, Nikfar S, Abdollahi M. Antibiotic resistance propagation through probiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. dezembro de 2020;16(12):1207–15.
49. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. novembro de 2020;17(11):687–701.
50. Bazyar H, Maghsoumi-Norouzabad L, Yarahmadi M, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, et al. <p>The Impact of Synbiotic Supplementation on Periodontal Indices and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Periodontitis Under Non-Surgical Periodontal Therapy. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</p>. *DMSO*. 6 de janeiro de 2020;13:19–29.
51. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Braz oral res* [Internet]. 24 de

setembro de 2021 [citado 5 de outubro de 2022];35. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/bor/a/qSmz6VY54wCnJnJM8jx9zbH/?lang=en>