

## Características do Microbioma Bucal Humano

### Characteristics of Human Oral Microbioma

**Mario Julio Avila Campo**

Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ORCID: 0000.0002.2378.7251. mariojac@usp.br

**RESUMO** | Os microrganismos e os seres humanos convivem em relação bidirecional, tanto na saúde como na doença. A cavidade bucal é porta de entrada do organismo humano, onde coabitam bactérias, fungos e vírus. Interações entre os microrganismos e sistemas do hospedeiro, contribuem tanto para a saúde como para a doença. Este trabalho realizou uma revisão de literatura sobre o microbioma bucal humano e sua relação com o hospedeiro. O envolvimento de microrganismos bucais com doenças como cárie e periodontite são analisadas de forma especial, bem como a relação entre o desequilíbrio da saúde bucal e manifestações sistêmicas associadas. O levantamento foi realizado em sítios de busca na internet utilizando os termos “microbioma, biofilme, doenças bucais” em português e inglês, selecionando preferencialmente artigos publicados nos últimos quinze anos. Com os avanços em pesquisa na Odontologia, juntamente com a abordagem multidisciplinar na área da saúde em geral, se construiu a idéia de que a manutenção do equilíbrio do microbioma bucal depende de diversos fatores. Assim, desde uma higiene bucal adequada, reduzindo a ingestão de açúcares e o uso de antibióticos, bem como mantendo o sistema imune íntegro, são elementos fundamentais para a prevenção de doenças e preservação da saúde humana.

**Descritores:** microbioma, biofilme, saúde bucal

**ABSTRACT** | Microorganisms and humans coexist in bidirectional relationship, both in health as in disease. The oral cavity is the gateway of the human organism, where cohabit bacteria, fungi and viruses. Interactions between microorganisms and host systems, contribute to both health and disease. This work conducted a literature review on the human buccal microbioma and its relationship with the host. The involvement of microorganisms with oral diseases such as dental caries and periodontitis are analyzed in a special way, as well as the relationship between oral health imbalance and associated systemic manifestations. The survey was conducted at sites of internet search using the terms “microbioma, biofilm, oral diseases” in Portuguese and English by selecting preferably articles published in the last 15 years. With advances in Dentistry research along with the multi-disciplinary approach in the area of general health, built the idea that maintaining the oral microbioma balance depends on several factors. So, since a proper oral hygiene, reducing sugar intake and the use of antibiotics, as well as keeping the immune system healthy, are key elements for the prevention of diseases and preservation of human health.

**Key words:** microbioma, biofilm, oral health

## Introdução

O trato gastrointestinal do ser humano inicia-se na cavidade bucal, que se constitui a porta de entrada de diversos organismos, além, logicamente, dos alimentos que são ingeridos na dieta. A boca constitui-se um órgão importante para o hospedeiro e, devido a seus diversos ecossistemas, é tido como o local anatômico onde, em termos nutricionais e atmosféricos, podem ser observados diversos tipos microbianos, abrigando bactérias, fungos e vírus. Nesta cavidade bucal, em condições de equilíbrio, são observados comumente espécies do gênero *Streptococcus*.<sup>15</sup>

A cavidade bucal contém habitats onde grupos microbianos vivem em seus respectivos nichos ecológicos realizando funções específicas apropriadas para seu desenvolvimento. Isto faz com que se observem diversas microbiotas em que há intercâmbio de diversas substâncias necessárias para a sobrevivência dessas espécies, incluindo a troca de material genético, o que melhor caracteriza a definição de microbioma.

Durante os primeiros meses de vida do ser humano, as bactérias colonizam as superfícies das mucosas bucais, caracterizado como um ecossistema muito aerado e rico em bactérias gram-positivas facultativas, dentre elas *Streptococcus*. Posteriormente, em torno dos seis meses de idade, com a erupção dos dentes, há também o aparecimento de tecidos duros, que formam o ecossistema supragengival, região que tem contato direto com o oxigênio. Já na sua região mais apical, abaixo da gengiva, há a formação do ecossistema subgengival, onde a quantidade de oxigênio é muito menor e começa a ser colonizada por microrganismos anaeróbios estritos gram-positivos e, em maior predominância, por bactérias gram-negativas.

Os fatores bióticos e abióticos definem os diversos ecossistemas, habitats e nichos ecológicos. Os fatores bióticos, tais como dieta, variabilidade do fluxo salivar e uso de antimicrobianos; e os fatores abióticos, tais como temperatura, pH e potencial redox, também causam um impacto sobre o ecossistema.<sup>3</sup> Esses fatores contribuem para a composição das espécies observadas nos biofilmes microbianos em cada sítio anatômico. A relação do hospedeiro e sua microbiota deve estar sempre em equilíbrio, mas, quando é alterada, a saúde é comprometida,

ocorrendo doenças, como as cáries dentárias e as doenças periodontais. Entretanto, esse desequilíbrio hospedeiro-microbiota pode também desencadear outras doenças como as coronarites, pericardite, pneumonias, úlceras gástricas e artrites.<sup>22,46</sup>

Atualmente, com o aperfeiçoamento tecnológico, com os estudos realizados pelo Projeto Microbioma Humano (PMH) e com o uso da metagenômica, sabe-se que cada indivíduo tem um microbioma próprio e isto é de importância para o desenvolvimento de condutas preventivas e terapêuticas dos diversos processos infecciosos.<sup>49</sup>

## O Microbioma Bucal Humano

O termo Microbioma foi criado em 1958, por Joshua Lederberg, geneticista e Nobel de Medicina, e esse termo refere-se às comunidades de microrganismos que colonizam um determinado hospedeiro.<sup>8,50</sup> Em 2008, foi criado o Projeto Microbioma Humano (PMH), com o intuito de fornecer dados que permitissem a caracterização abrangente dos diversos grupos microbianos que colonizam o ser humano, assim como, para determinar seu papel na saúde e nas doenças. Neste projeto, o DNA de amostras biológicas foi sequenciado para poder caracterizar melhor a composição desses microbiomas; mas, também, pela utilização de técnicas como a metagenômica, pode-se distinguir os diversos microrganismos, definindo-se assim o Filo e a espécie bacteriana.<sup>13,21</sup> Essas análises têm mostrado que cada região corporal abriga associações microbianas comensais, mantendo interações com o hospedeiro.<sup>34</sup> Na Tabela 1 podem ser observados os diferentes Filos (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, *Fusobacteria*, e *Synergistetes*) e a quantidade de espécies bacterianas com nomenclatura definida e de espécies cultiváveis e não cultiváveis predominantes.<sup>15</sup>

Durante muitos anos, os microrganismos eram estudados por vários métodos de cultivo; entretanto, hoje se sabe que muitos microrganismos ainda não são cultivados em laboratório. Por outro lado, com o desenvolvimento de técnicas moleculares, como o sequenciamento do gene que codifica o 16S rRNA, torna-se possível identificar o maior número de espécies bacterianas a partir de amostras biológicas sem a necessidade de cultivos laboratoriais.<sup>8,13, 20, 35</sup>

**Tabela 1.** Distribuição filogenética de 619 grupos bacterianos, segundo o projeto microbioma bucal humano (versão 10), segundo Dewhirst et al. (2010).<sup>8</sup>

| Filo                  | Espécies totais <sup>a</sup> | Espécies definidas <sup>b</sup> | Espécies cultiváveis <sup>c</sup> | Espécies não cultiváveis <sup>d</sup> |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Bacteria</i>       |                              |                                 |                                   |                                       |
| <i>Firmicutes</i>     | 227                          | 120                             | 45                                | 62                                    |
| <i>Bacteroidetes</i>  | 107                          | 39                              | 27                                | 41                                    |
| <i>Proteobacteria</i> | 106                          | 70                              | 09                                | 27                                    |
| <i>Actinobacteria</i> | 72                           | 37                              | 25                                | 10                                    |
| <i>Spirochaetes</i>   | 49                           | 11                              | 03                                | 35                                    |
| <i>Fusobacteria</i>   | 32                           | 12                              | 04                                | 16                                    |
| <i>Synergistetes</i>  | 10                           | 02                              | 00                                | 08                                    |
| <i>Chlamydiae</i>     | 01                           | 01                              | 00                                | 00                                    |
| <i>Archaea</i>        |                              |                                 |                                   |                                       |
| <i>Euryarchaeota</i>  | 01                           | 01                              | 00                                | 00                                    |

<sup>a</sup>Número de espécies bacterianas cultiváveis e não cultiváveis

<sup>b</sup>Espécies com nomenclatura definida

<sup>c</sup>Grupos com pelo menos uma espécie definida

<sup>d</sup>Grupos com espécies conhecidas por sequenciamento

A cavidade bucal abriga mais de 700 espécies bacterianas que contribuem para sua saúde.<sup>48</sup> A maioria das bactérias é considerada comensal, mas podem se tornar patogênicas em resposta às alterações ambientais, como na falta de qualidade da higiene bucal. A cavidade bucal contém diferentes ecossistemas e habitats que albergam vários microrganismos, entre eles estão os dentes, a língua, a mucosa jugal, o palato duro e o mole, as amígdalas e as glândulas salivares.

Estudos têm demonstrado a existência de comunidades bacterianas distintas nos diferentes tecidos.<sup>8</sup> Na cavidade bucal, isso se deve ao fato de cada superfície ou estrutura oferecer condições diferentes aos microrganismos, sejam ambientais, estruturais e nutricionais; que favorecem a colonização e a consequente multiplicação. Na cavidade bucal, ações como a alimentação, a escovação e a ativação do sistema imunológico liberando mediadores inflamatórios, possam afetar as atividades microbianas.<sup>50</sup> Assim, as espécies microbianas que compõem o microbioma bucal podem desempenhar um importante papel na manutenção da saúde, mas, em condições de desequilíbrio ou disbiose, podem se tornar prejudiciais e causar doenças. As alterações abióticas no ecossistema oral, tais como mudanças do pH e temperatura podem produzir doenças.<sup>10</sup> A cavidade bucal é a principal porta de entrada de microrganismos no organismo humano através dos alimentos ou pela auto-contaminação.

Devido ao conhecimento do microbioma da cavidade bucal e da sua contribuição na saúde e na doença, o mesmo vem despertando grande interesse dos pesquisadores para melhor determinar sua composição, utilizando ferramentas moleculares de metagenômica.<sup>8</sup> Para isto, realiza-se o estudo filogenético e taxonômico das microbiotas utilizando como alvo o gene 16S rDNA<sup>4</sup> em bactérias e o gene 18S rDNA em fungos, chegando-se à conclusão de que o microbioma bucal está constituído por comunidades complexas de microrganismos e que este é capaz de criar um impacto significativo na saúde humana, mas também, pelo conhecimento da sua composição, pode-se criar mecanismos eficazes para a prevenção e tratamento de doenças.<sup>5,30</sup>

### Composição do microbioma bucal

Estudos têm revelado que os microrganismos mais abundantes no microbioma bucal saudável pertencem aos Filos *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria*. O gênero *Streptococcus* é o mais predominante, seguido por *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria* e *Haemophilus*.<sup>28,48</sup> Por outro lado, também tem sido demonstrada uma grande diversidade e quantidade de espécies microbianas de indivíduo para indivíduo e que, mesmo no próprio indivíduo, a composição do microbioma é diferente nos vários sítios na cavidade bucal. Assim, vários estudos demonstram que a quantidade de *Actinobacterias* e *Firmicutes* na região gengival é muito diferente da quantidade na superfície dental.<sup>30,48</sup>

## Biofilmes bucais

Os biofilmes bucais são estruturas que se localizam sobre as superfícies de dentes, gengivas, língua e próteses. Mantendo-se sempre hidratados (com aproximadamente 98% de água), protegem os microrganismos da desidratação.<sup>23</sup> O biofilme consiste em uma comunidade microbiana organizada e complexa, constituída por produtos extracelulares microbianos e compostos salivares, basicamente, bactérias envolvidas em polímeros orgânicos ligados a uma superfície. No biofilme, os microrganismos depositam-se e ficam aderidos às superfícies por meio de proteínas ou polissacarídeos produzidos por eles, os quais se ligam à membrana externa das bactérias Gram-negativas e ao peptidoglicano das bactérias Gram-positivas. O desenvolvimento dos biofilmes é determinado por fatores bióticos e abióticos. Em adição, os biofilmes são bastante resistentes, inclusive à penetração de antibióticos.

## Bactérias

Nas superfícies encontradas na cavidade bucal, observa-se uma variedade bacteriana contida em biofilmes, como já descrito nos itens 2 e 3, sendo responsáveis por doenças bucais como cárie e periodontite. Além dessas, as bactérias podem ainda estar envolvidas em doenças sistêmicas, como endocardite e pneumonia.<sup>1,47</sup>

## Fungos

Os fungos são organismos capazes de colonizar e permanecer em vários ambientes naturais. Também, os fungos são capazes de colonizar vários sítios anatômicos, como a cavidade bucal, por inalação de partículas ou por ingestão de água e alimentos contaminados.<sup>4</sup> Existem alguns fungos, principalmente do gênero *Candida* que têm um importante papel no microbioma bucal. Esta levedura pode estar presente sem causar algum sintoma, no entanto, pode causar infecções agudas ou crônicas, influenciadas pelo estado do sistema imunológico e por medicamentos, como no caso de indivíduos HIV-positivos e de indivíduos que tomam medicação imunossupressora. Estudos mais completos sobre o microbioma bucal fúngico ainda são escassos.<sup>46</sup> Em estudo realizado em 20 indivíduos saudáveis, após 1 hora das refeições, realizando bochechos e gargarejos com

colutórios antissépticos, foram identificadas 101 espécies de fungos, sendo 11 não cultiváveis. O gênero presente em 75% dos participantes foi *Candida*, seguido por *Cladosporium* em 65%, *Aureobasidium* em 50%, *Aspergillus* em 35%, *Fusarium* em 30% e *Cryptococcus* em 20%.<sup>14,30</sup>

## Vírus

Na cavidade bucal, podem ser encontrados alguns vírus, como Herpes Simplex Vírus (HSV), que se constitui o responsável pelas infecções virais mais frequentes já que, está presente em praticamente todas as pessoas. Outro vírus que pode estar presente na cavidade bucal é o vírus do papiloma humano (HPV), que causa lesões únicas ou múltiplas na mucosa e se localiza, frequentemente, nas regiões dos lábios e do palato.<sup>42</sup> Também, podem estar na saliva, transmitidos pelo sangue, como é o caso do vírus da hepatite B e do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os vírus respiratórios têm a boca como porta de entrada para infectar o trato respiratório superior.<sup>46</sup>

## Infecção por HIV

Estima-se que, em todo o mundo, existam 35,3 milhões de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>18</sup> Nos indivíduos soropositivos, é muito frequente o aparecimento de lesões bucais, sendo, normalmente, a primeira manifestação da infecção pelo HIV e isto se deve à perda progressiva das células T CD4+ e de sua função, fazendo com que o sistema imune do indivíduo esteja comprometido e se torne susceptível às infecções oportunistas. Também, tem sido demonstrado que o microbioma bucal desses indivíduos apresenta maior quantidade de *Candida* spp. e de *Lactobacillus* spp. que os indivíduos não infectados.<sup>7, 27, 39</sup>

## O microbioma bucal e seu papel na saúde

### Colonização do hospedeiro

O indivíduo humano apresenta diversos ecossistemas formados por diferentes microbiotas, onde os microrganismos vivem em constante interação com o hospedeiro e outros microrganismos. Estas interações microbiota-microbiota e microbiota-hospedeiro são de extrema importância para a manutenção

homeostática de ambos. Para que seja possível a colonização microbiana da cavidade bucal, o hospedeiro deve fornecer nutrientes essenciais e manter o sistema imunológico ativo para agir contra agentes patogênicos, prevenindo sua invasão.<sup>29</sup> As bactérias pioneiras que colonizam a cavidade bucal são *Streptococcus gordonii*, *S. mitis*, *S. oralis* e *S. sanguinis*, e, posteriormente, seguem as co-agregações entre as bactérias colonizadoras iniciais e as tardias.

### **Moléculas importantes na relação microbiota-hospedeiro**

A adesão bacteriana às células do hospedeiro foi avaliada pela primeira vez em 1908 e vem sendo estudada ao lado da interação com a resposta do hospedeiro. As moléculas responsáveis por esta ligação podem ser do tipo protéico, lipídico ou carboidratos, e podem ser classificadas segundo a fase da colonização em que estão envolvidas. Na adesão, estão envolvidas estruturas celulares denominadas adesinas. As adesinas são associadas a uma interação funcional com o hospedeiro em que se pode inserir as toxinas, proteases bacterianas e efetores bacterianos que interferem com os mecanismos de sinalização intracelular do hospedeiro. A maioria dos microrganismos comensais e patogênicos, quando interagem com células eucarióticas, expressam uma molécula na sua superfície promovendo a interação com os receptores da célula hospedeira ou com macromoléculas solúveis. Apesar de essa interação ser benéfica, a adesão pode estimular a infiltração de células do sistema imune e ativar a fagocitose, levando, assim, a sua eliminação. No entanto, as bactérias patogênicas produzem uma camada superficial que impede o reconhecimento pelo sistema imune e a fagocitose. Assim, as adesinas se transformam em estruturas poliméricas que se estendem para o exterior da célula, permitindo a relação microorganismo-hospedeiro mais segura.<sup>23, 24, 41</sup>

### **O microbioma bucal e seu papel na doença**

Vários são os microrganismos que podem participar negativamente na saúde do hospedeiro, e, recentemente, microrganismos pertencentes à microbiota residente na cavidade bucal tem recebido muito destaque pela sua participação em diversos processos infecciosos.

### **Da gestação e do parto ao o microbioma do recém-nascido**

É sabido que, em condições normais, o desenvolvimento fetal intra-uterino ocorre num ambiente asséptico. No entanto, estudos recentes têm revelado que o ambiente intra-uterino, mais especificamente o fluido amniótico, pode ser colonizado por microrganismos bucais em cerca de 70% das mulheres grávidas.<sup>31</sup> O microrganismo mais prevalente encontrado na maioria dos estudos foi *Fusobacterium nucleatum*, uma espécie associada à doença periodontal.<sup>40</sup> Atualmente, os partos prematuros são a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal.<sup>37</sup> Estes dados sugerem a tese que mulheres grávidas com doenças periodontais correm um risco de parto prematuro e, ainda, de ter bebês com baixo peso ao nascer. Durante a gravidez, as bactérias encontradas na cavidade bucal podem alcançar o líquido amniótico por bacteremia transitória, especialmente na presença de gengivite ou periodontite.<sup>40</sup> A principal causa dos partos prematuros são as infecções intra-uterinas e estudos vêm demonstrando que estas infecções podem ser causadas por espécies bacterianas pertencentes à cavidade bucal. Assim, o acompanhamento, o tratamento e a manutenção da saúde bucal deve ser uma preocupação constante durante a gravidez.<sup>33</sup> Durante o parto, o recém-nascido entra em contato com uma grande variedade de microrganismos da microbiota vaginal materna e do ambiente e, posteriormente, pela amamentação e pelo contato com as pessoas. Entretanto, apenas uma parte desses microrganismos é capaz de colonizar permanentemente os sítios anatômicos do hospedeiro e, assim, condicionar a colonização subsequente de outros microrganismos.

O tipo de parto influencia quais os microrganismos poderão colonizar o recém-nascido. Em parto normal, as comunidades bacterianas serão do trato vaginal materno, como *Lactobacillus* e *Prevotella*. Aqueles que nascem por cesariana apresentam comunidades bacterianas presentes na pele materna, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*. Nas primeiras 24 horas, os microrganismos mais comuns são bactérias Gram-positivas (*Streptococcus* e *Staphylococcus*) e, à medida que o recém-nascido vai crescendo e se desenvolvendo,

ocorre a sucessão microbiana, em que as comunidades microbianas vão tornando-se distintas; e observa-se o predomínio de bactérias Gram-negativas.<sup>40</sup>

## Diabetes

Diabetes mellitus é considerada uma doença crônica em que não há a produção de insulina ou a produção é insuficiente, e isto traz como consequência a hiperglicemia, levando a muitas alterações sistêmicas, como retinopatia e nefropatia, e podendo também causar complicações bucais.<sup>2</sup> A Diabetes mellitus pode alterar o microbioma bucal devido ao aumento do nível de glicose, fonte de nutrientes, que pode afetar a multiplicação de certas espécies bacterianas, levando à formação de uma comunidade bacteriana diferente dos indivíduos não diabéticos. No entanto, esses efeitos ainda não são totalmente conhecidos.<sup>36</sup>

## Bactérias patogênicas – Participação em infecções bucais

As principais doenças bucais, como as cáries e as doenças periodontais, são causadas por bactérias provenientes da microbiota residente da cavidade bucal. A dieta, o tabaco, a higiene e até os fatores ambientais potencializam o poder patogênico bacteriano para causar outras doenças, tais como amigdalites, pneumonias, doenças cardiovasculares e outras manifestações sistêmicas.<sup>8, 46</sup> Estudos têm mostrado que bactérias que causam a doença são as mesmas que se encontram num microbioma saudável, o que difere são as proporções, umas são mais predominantes na doença e outras são mais no estado saudável. As espécies consideradas patogênicas nas doenças periodontais são *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum*.<sup>17</sup>

## Biofilme dental

O biofilme se acumula na superfície dos dentes, próteses e/ou implantes, formando uma película orgânica composta por inúmeros microrganismos. A densidade bacteriana na saliva corresponde a, aproximadamente,  $2 \times 10^8$  bactérias/mL, além de ser composta por água (95%), matéria orgânica (5%) e outros elementos como células epiteliais e eritrócitos. No início, a película que se forma con-

tém poucas bactérias, mas em poucas horas, outras bactérias vão aderir, formando a base para o seu acúmulo.<sup>2</sup>

## Cárie

A cárie dental é uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo. Estudos indicam que os países desenvolvidos apresentam baixa incidência da doença, e isto se deve a vários fatores, incluindo a presença de flúor na água, uso de pasta de dentes com flúor, dieta saudável contendo substitutos de sacarose, educação para a saúde bucal e, principalmente, higiene adequada. Nos países emergentes, a incidência de cárie dental ainda é elevada.<sup>44</sup> O aparecimento de cárie é determinado pela coexistência de três principais fatores: presença de microrganismos acidogênicos e acidófilos, presença de carboidratos derivados da alimentação e fatores imunes do hospedeiro. Os fatores socioeconômicos e comportamentais também desempenham um papel importante na etiologia da doença, pois a cárie dental é um processo determinado pelo estilo de vida do indivíduo e pode estar sujeito à ativação em qualquer período da vida, se higiene e dieta são negligenciadas. Em condições extremas, a doença pode causar disfunções do aparelho mastigatório e infecções sistêmicas.<sup>44</sup> A formação do biofilme é influenciada por mudanças na expressão de proteínas e pela genética. Os microrganismos patogênicos presentes no biofilme produzem ácidos láctico, fórmico, acético e propiônico, causando a diminuição do pH  $< 5,5$ , o que resulta na desmineralização dos cristais do esmalte e quebra proteolítica da estrutura dos tecidos duros do dente. Bactérias como *Streptococcus mutans*, *Actinomyces* spp. e *Lactobacillus* spp. desempenham importante papel neste processo. O biofilme dental é uma estrutura metabolicamente dinâmica e, em condições de saúde, esses fatores devem estar sempre em equilíbrio.

## Gengivite

O biofilme dental é o fator que leva ao início do desenvolvimento da gengivite. Quando esse biofilme permanece por longo tempo em contato com os tecidos gengivais, pode causar edema, vermelhidão e sangramento. A gengivite é uma forma de doença periodontal em que a inflamação local pode ser revertida com uma eficiente escovação diária. Na



gingivite, não ocorre qualquer perda óssea ou de tecidos que suportam os dentes.<sup>2, 18, 36</sup>

## Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória que afeta as gengivas. Quando a gingivite não é tratada e se agrava, ocorre uma resposta inflamatória devido ao acúmulo de biofilme dental na margem gengival, originando a periodontite. Com o tempo, o biofilme bacteriano estende-se para dentro da margem gengival e as toxinas bacterianas produzidas irritam a gengiva e estimulam a resposta inflamatória, levando à destruição do tecido ósseo que suporta os dentes. Os sinais e sintomas desta doença incluem formação de bolsas, recessão gengival, com as raízes dentais visíveis, e mau-hálito. A doença periodontal grave afeta estruturas mais profundas, causando reabsorção das fibras de colágeno do ligamento periodontal, reabsorção do osso alveolar, abscessos, aumento da profundidade das bolsas, maior instabilidade dentária e, até mesmo, levando à perda de dentes.<sup>2</sup>

## Candidíase

O fungo mais prevalente na cavidade bucal e agente etiológico da candidíase oral é *Candida albicans*. A candidíase oral é uma infecção oportunista comumente observada em indivíduos soropositivos para HIV; diabéticos; indivíduos com má higiene oral; e mulheres no período neonatal ou tomando pílula contraceptiva, devido ao desequilíbrio hormonal, produzindo um pH fortemente ácido no ecossistema bucal.<sup>38, 46</sup> Embora menos frequentes, outras espécies, como *Candida krusei*, *C. glabrata* e *C. dubliniensis*, também têm sido detectadas na candidíase bucal. Existem múltiplas interações entre as espécies bacterianas e fúngicas na cavidade bucal, formando uma rede intermicrobiana, que coloniza as superfícies de tecidos moles e duros.<sup>9, 43</sup> As manifestações clínicas que normalmente caracterizam a candidíase oral são um exsudado branco e cremoso com uma base avermelhada que cobre a membrana mucosa da língua, a mucosa jugal, o palato e a faringe. Também pode causar problemas mais graves, como anorexia, pois as lesões causam dor e o indivíduo não consegue ingerir alimentos.<sup>38</sup>

## Doença periodontal e doença cardiovascular

Vários estudos têm mostrado a existência de uma associação entre a periodontite, a inflamação gengival e as doenças cardiovasculares, como a arteriosclerose. A periodontite é considerada um fator de risco para as doenças cardiovasculares.<sup>19</sup> A arteriosclerose resulta do acúmulo de placas que são compostas, na sua maioria, por lipoproteínas de baixa densidade (LDL), células musculares lisas, tecido fibroso e cálcio. Ocorre um estreitamento das artérias, reduzindo significativamente o fornecimento de sangue e, conseqüentemente, de oxigênio a órgãos vitais, como coração, cérebro e intestinos. A arteriosclerose pode levar a infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) ou, até mesmo, à morte.<sup>32</sup> Na presença da periodontite, são produzidas citocinas pró-inflamatórias que podem induzir uma resposta de fase aguda no fígado, a qual é caracterizada pelo aumento dos níveis de proteína C reativa, fibrinogênio e soro amilóide, contribuindo para a arteriosclerose. Além disso, as úlceras gengivais e as bolsas periodontais formadas na periodontite permitem a difusão sistêmica de bactérias, como *P. gingivalis*. Estas foram detectadas em leucócitos circulantes e em lesões ateroscleróticas, onde podem atuar como estímulos para formar tais lesões.<sup>19</sup>

## Periodontite e Artrite reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática de etiologia desconhecida. Manifesta-se clinicamente por uma poliartrite crônica, bilateral e simétrica das pequenas articulações. Esta doença tem origem na membrana sinovial da articulação, com proliferação e hiperplasia da mesma. Neste processo, alguns fatores, como as citocinas pró-inflamatórias, levam à destruição da cartilagem e, subseqüentemente, do osso subcondral. Normalmente afeta pequenas articulações das extremidades superiores e inferiores, como mãos e pés, originando tumefação, edema e dor, podendo levar à destruição definitiva da articulação.<sup>16</sup> Estudos indicam que existe uma associação epidemiológica entre periodontite e artrite reumatóide, mesmo não sendo um fator de risco comum. Os marcadores sorológicos para artrite reumatóide são auto-anticorpos (anticorpos anti-proteínas citrulinadas - ACPA), que servem como marcadores de diagnóstico, os quais são detectados no soro antes do aparecimento da doença e seus níveis no soro

correlacionam-se fortemente com a gravidade da doença. Em estudo recente, mostrou-se que, em pacientes com artrite reumatóide, a periodontite é mais frequente e a detecção de *P. gingivalis* em amostras do biofilme bacteriano foi associada ao aumento dos níveis sanguíneos de ACPA.<sup>19</sup>

### Periodontite e pneumonia

O biofilme bucal é um reservatório de bactérias e muitas delas são responsáveis por infecções respiratórias, tais como as bactérias anaeróbias bucais normalmente isoladas na pneumonia de aspiração e em abscessos de pulmão. A aspiração de secreções orofaríngeas é a principal causa de pneumonia em idosos ou em indivíduos imunocomprometidos. A periodontite está epidemiologicamente implicada como fator de risco para a mortalidade por pneumonia produzida pelo processo de aspiração. Estudos em ratos com pneumonia aspirativa observaram infecção mista de *P. gingivalis* e *T. denticola* e que a resposta inflamatória é consideravelmente mais elevada do que em monoinfecções. Também, sabe-se que o controle da carga microbiana oral diminui significativamente a incidência de pneumonia por aspiração em idosos, pessoas acamadas ou com o sistema imune debilitado; e sugere-se uma associação direta entre bactérias bucais e a patologia pulmonar em indivíduos susceptíveis.<sup>19</sup>

### Periodontite e sépsis

É sugerido que a periodontite pode ser responsável pela susceptibilidade do hospedeiro à doença sistêmica, por três fatores: 1) as duas patologias compartilham os mesmos fatores de risco; 2) os biofilmes orais são reservatórios de bactérias Gram-negativas; e 3) a periodontite atua como reservatório de mediadores inflamatórios.<sup>25</sup> Recentemente, foi proposto um mecanismo que explica a associação da periodontite com a infecção sistêmica, sugerindo-se que *P. gingivalis* pode causar alterações na microbiota intestinal levando a um aumento da permeabilidade do epitélio intestinal e endotoxemia, causando inflamação sistêmica.<sup>19</sup>

### Carcinoma

O microbioma bucal humano pode desempenhar importante papel na carcinogênese.<sup>12</sup> Estudos epi-

demiológicos demonstram que pacientes com carcinoma bucal apresentam má higiene bucal e que esta associação pode ser causal, pois se sabe que o microbioma bucal abriga bactérias patogênicas, como *P. gingivalis*. Esta bactéria anaeróbia existe em grande quantidade na doença periodontal e é capaz de causar inflamação, que se pode tornar crônica.<sup>26</sup> O carcinoma de cabeça e pescoço é o 6º tipo mais comum em todo o mundo e corresponde aproximadamente a 2.8% de todos os casos, sendo mais frequente nos homens, acima dos 45 anos de idade, aumentando consideravelmente até aos 65 anos. As inflamações que derivam de biofilmes orais relacionados com as doenças periodontais, quando se tornam crônicas, podem levar ao desenvolvimento de carcinoma<sup>11,24</sup>.

Há uma associação entre má higiene e perda de dentes com o aumento do risco de carcinoma gastrointestinal, isto é, pode ocorrer tanto na cavidade bucal como no trato gastrointestinal, incluindo pâncreas e cólon. Estudos têm demonstrado que pessoas com doença periodontal têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver carcinoma no pâncreas, sendo tabagismo, diabetes e IMC (índice de massa corporal) elevado outros fatores de risco para a doença. Foi também observado que as comunidades microbianas salivares de pessoas com carcinoma são diferentes das pessoas não portadoras da doença.<sup>45</sup> Vários agentes patogênicos, incluindo *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus angino* e *Fusobacterium nucleatum*, têm sido encontrados na cavidade bucal e podem ter relação com o carcinoma ou câncer colorretal.<sup>12</sup>

### Mecanismos de defesa do hospedeiro

No momento do nascimento, o sistema imune do indivíduo é exposto aos microrganismos e começa a ser estimulado o desenvolvimento dos mecanismos de defesa que perdura a vida toda. Os tecidos neonatais adaptam-se facilmente à colonização por microrganismos e é através do colostro e do leite materno que o recém-nascido vai recebendo microrganismos vivos, metabólitos e células do sistema imune, como citocinas e anticorpos.<sup>3, 6</sup> Estes fatores vão ajudar à criança a se tornar hospedeira dos microrganismos e formar seu próprio microbioma. Por exemplo, os anticorpos maternos, como a imunoglobulina A (IgA), e oligossacarídeos presentes no leite



materno ajudam a promover a expansão dos constituintes do microbioma. A alteração na composição e na função do microbioma também pode ser resultado do uso de antibióticos ou da própria dieta.<sup>3</sup> Na infância, a criança começa a sintetizar IgG contra antígenos de *Streptococcus mutans* e, mais tarde, começa a produzir IgA. Em adultos jovens, as taxas de IgG anti *S. mutans* são inversamente relacionadas aos níveis de doença. Em adultos mais velhos, os anticorpos séricos da classe IgG anti estreptococos cariogênicos estão diretamente relacionados com o acúmulo de cáries; e os níveis de IgA estão inversamente relacionados à doença. Esta relação recíproca entre IgA e respostas de IgG ao longo da vida indica que as respostas imunes adaptativas iniciais para *S. mutans* podem influenciar o tempo e a taxa em que essas bactérias se aderem aos biofilmes. A especificidade da resposta imune pode também afetar a capacidade de *S. mutans* de colonizar dentes e tecidos.<sup>6</sup> O papel do microbioma no sistema imune também é de extrema importância, pois microrganismos têm capacidade para desencadear ou promover a doença, e isto depende do estado de saúde e predisposição genética do hospedeiro. Os mecanismos utilizados pelo sistema imune para manter a sua relação com o microbioma são altamente análogos àqueles que são usados para restringir os organismos com potencial patogênico.<sup>3</sup>

## Conclusão

A cavidade bucal é considerada um órgão que alberga uma elevada diversidade microbiana. É um ecossistema com mais de 700 espécies bacterianas que contribuem para a saúde do indivíduo. Os microrganismos do microbioma, na maioria bactérias, co-existem como biofilmes sobre as superfícies das estruturas da cavidade bucal. A composição do microbioma difere entre as estruturas da cavidade bucal, mas, no que se refere à saúde ou à doença, pode-se concluir que apenas se alteram as proporções relativas dos microrganismos, uma vez que estes são os mesmos. Qual é então o papel do microbioma na saúde e na doença? O papel do microbioma é extremamente importante devido à existência de equilíbrio na concentração de determinadas espécies bacterianas. Assim, na falta de higiene, haverá a multiplicação de espécies que levam à doença.

Este desequilíbrio pode também ser causado pela ingestão de grande quantidade de açúcar e pela consequente acidificação do meio, que resulta no desenvolvimento excessivo de bactérias, bem como pelo uso excessivo de antibióticos. Não só a higiene ou a dieta influenciam o equilíbrio microbioma-hospedeiro, mas também fatores como o sistema imune e fatores genéticos individuais. Processos bucais como cárie ou gengivite podem se tornar porta de entrada de microrganismos patogênicos contidos no microbioma, podendo originar infecções, como doenças respiratórias, articulares, cardíacas ou, até mesmo, o câncer. É então de extrema importância a manutenção do equilíbrio do microbioma bucal, realizando uma limpeza adequada da cavidade bucal, reduzindo a ingestão de açúcares e o uso de antibióticos, e mantendo uma alimentação equilibrada de modo a manter o sistema imune íntegro.

## Agradecimentos

O autor agradece à Dra. Márcia Tosta Xavier, Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil, pela excelente revisão científica deste trabalho.

## Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

## Referências

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
2. Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(7):1050-7. doi: [10.1590/S0004-27302007000700005](https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000700005)
3. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-41. doi: [10.1016/j.cell.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011)

4. Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The human oral microbiome database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)*. 2010;2010:baq013. doi: [10.1093/database/baq013](https://doi.org/10.1093/database/baq013)
5. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70. doi: [10.1016/j.cell.2012.01.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035)
6. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014;162:22-38. doi: [10.1016/j.imlet.2014.08.017](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017)
7. Dang AT, Cotton S, Sankaran-Walters S, Li C-S, Lee C-Y, Dandekar S et al. Evidence of an increased pathogenic footprint in the lingual microbiome of untreated HIV infected patients. *BMC Microbiol*. 2012;12:153. doi: [10.1186/1471-2180-12-153](https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-153)
8. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W et al. The Human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192(19):5002-17. doi: [10.1128/JB.00542-10](https://doi.org/10.1128/JB.00542-10)
9. Dutton LC, Nobbs AH, Jepson K, Jepson MA, Vickerman MM, Alawfi SA et al. O-mannosylation in *Candida albicans* enables development of interkingdom biofilm communities. *MBio*. 2014;5(2):e00911. doi: [10.1128/mBio.00911-14](https://doi.org/10.1128/mBio.00911-14)
10. Faran Ali SM, Tanwir F. Oral microbial habitat a dynamic entity. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2012;2(3):181-7. doi: [10.1016/j.jobcr.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.07.001)
11. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:3. doi: [10.1186/s13027-016-0049-x](https://doi.org/10.1186/s13027-016-0049-x)
12. Galvão-Moreira LV, Cruz MCFN. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2016;53:17-9. doi: [10.1016/j.oraloncology.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.013)
13. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, Mcguire AL, Birren BW et al. The human microbiome project: A community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10(8):e1001377. doi: [10.1371/journal.pbio.1001377](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377)
14. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A et al. Characterization of the oral fungal microbiome (Mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010;6(1):e1000713. doi: [10.1371/journal.ppat.1000713](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713)
15. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-70. doi: [10.1146/annurev-genom-090711-163814](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163814)
16. Grover HS, Gaba N, Gupta A, Marya CM. Rheumatoid arthritis: a review and dental care considerations. *Nepal Med Coll J*. 2011;13(2):74-6.
17. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J*. 2012;6(6):1176-85. doi: [10.1038/ismej.2011.191](https://doi.org/10.1038/ismej.2011.191)
18. Grundemann LJ, Timmerman MF, Ijzerman Y, van der Weijden GA. Stain, plaque and gingivitis reduction by combining chlorhexidine and peroxyborate. *J Clin Periodontol*. 2000;27(1):9-15.
19. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:30-44. doi: [10.1038/nri3785](https://doi.org/10.1038/nri3785)
20. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One*. 2012;7(6):e34242. doi: [10.1371/journal.pone.0034242](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034242)
21. Jenkinson HF. Beyond the oral microbiome. *Environ Microbiol*. 2011;13(12):3077-87. doi: [10.1111/j.1462-2920.2011.02573.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02573.x)
22. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*. 2005;13(2):589-95. doi: [10.1016/j.tim.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.09.006)
23. Kline KA, Fälker S, Dahlberg S, Normark S, Henriques-Normark B. Bacterial adhesins in host-microbe interactions. *Cell Host Microbe*. 2009;5(6):580-92. doi: [10.1016/j.chom.2009.05.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.05.011)
24. Lantz MS. Are bacterial proteases important virulence factors? *J Periodontal Res*. 1997;32:126-32.
25. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):547-58.
26. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol*. 2010;2:1-10. doi: [10.3402/jom.v2i0.5195](https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5195)
27. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Handley SA, Ghebremichael MS, Lim ES et al. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host Microbe*. 2016;19(3):311-22. doi: [10.1016/j.chom.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011)
28. Moutsopoulos N, Palmer RJ, Valm A, National Institute of Health. Demystifying Medicine 2016: The Oral Microbiome Meets Cell Biology and Periodontal Disease [Internet]. Disponível em: <https://videocast.nih.gov/launch.asp?19580>
29. Moutsopoulos N, Palmer RJ, Valm A, National Institute of Health. Demystifying medicine 2016: The oral microbiome meets cell biology and periodontal disease [Internet]. Disponível em: <https://videocast.nih.gov/summary.asp?live=17872&bhcp=1>

30. Munguía-Pérez R, Martínez-Contreras RD, Xicotencatl-Rosas S, Duarte-Escalante E, Castañeda-Roldan E. Oral fungal diversity (mycobiome) in healthy individuals from rural and urban areas from the neovolcanic axis in Puebla, Mexico. *Annals Biol Res.* 2012;3(5):2173-80.
31. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):50-5. doi: [10.1055/s-0033-1361830](https://doi.org/10.1055/s-0033-1361830)
32. National Institutes of Health. What is atherosclerosis?[Internet]. 2016. Recuperado de: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis/>
33. National Institute of Health. Human Microbiome Project. Overview [Internet]. 2017 [acessado em 2017 Mar 20]. Disponível em: <https://commonfund.nih.gov/hmp/overview>
34. National Institute of Health. Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body[Internet]. [acessado em 2016 Mai 18]. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiomeproject-defines-normal-bacterial-makeup-body>
35. National Institute of Health. Human Microbiome Project – Overview [Internet]. [acessado em 2016 Jul 13]. Disponível em: <http://commonfund.nih.gov/hmp/overview> 31
36. National Institute of Health. Periodontal (Gum) disease - Causes, Symptoms and Treatments[Internet]. 2013. Disponível em: [https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/periodontal-disease\\_0.pdf](https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/periodontal-disease_0.pdf)
37. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol.* 2014;104-105:12-19. doi: [10.1016/j.jri.2014.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.03.006)
38. Reis CP, Roque LV, Baptista M, Rijo P. Innovative formulation of nystatin particulate systems in toothpaste for candidiasis treatment. *Pharm Dev Technol.* 2015;21(3):287-7. doi: [10.3109/10837450.2014.999783](https://doi.org/10.3109/10837450.2014.999783)
39. Salas JT, Chang TL. Microbiome in human immunodeficiency virus infection. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):733-45. doi: [10.1016/j.cll.2014.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.005)
40. Sampaio-Maia B, Monteiro-Silva F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dent Res J.* 2014;11(3):291-301.
41. Shames SR, Finlay BB. Bacterial effector interplay: A new way to view effector function. *Trends Microbiol.* 2012;20(5):214-19. doi: [10.1016/j.tim.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.02.007)
42. Slots J. Oral viral infections of adults. *Periodontol 2000.* 2009;49:60-86. doi: [10.1111/j.1600-0757.2008.00279.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00279.x)
43. Southern P, Horbul J, Maher D, Davis DA. *Candida albicans* colonization of human mucosal surfaces. *PLoS One.* 2008;3(4):e2067. doi: [10.1371/journal.pone.0002067](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002067)
44. Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Polish J Microbiol.* 2014;63(2):127-35.
45. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, Bouvet M, Doran KS, Kelley ST. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *Peer J.* 2015;3:e1373. doi: [10.7717/peerj.1373](https://doi.org/10.7717/peerj.1373)
46. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69: 137-43. doi: [10.1016/j.phrs.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006)
47. Wade WG. Characterisation of the human oral microbiome. *J Oral Biosci.* 2013;55(3):143-48. doi: [10.1016/j.job.2013.06.001](https://doi.org/10.1016/j.job.2013.06.001)
48. Wang L, Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clin Lab Med.* 2014;34(4): 711-19. doi: [10.1016/j.cll.2014.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.004)
49. Zarco MF, Vess TJ, Ginsburg GS. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis.* 2012;18(2):109-20. doi: [10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x)
50. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: The second genome of human body. *Protein Cell.* 2010;1(8):718-25. doi: [10.1007/s13238-010-0093-z](https://doi.org/10.1007/s13238-010-0093-z)