



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MACEIÓ – AL

FÁBIO LUCENA FELIZARDO
RUTHE RANIELE LIMA DA SILVA

ENTRE SÉCULOS E MICRO-ORGANISMOS: A LINHA DO TEMPO DOS
PATÓGENOS PERIODONTAIS - REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

MACEIÓ/AL
2025

FÁBIO LUCENA FELIZARDO
RUTHE RANIELE LIMA DA SILVA

ENTRE SÉCULOS E MICRO-ORGANISMOS: A LINHA DO TEMPO DOS
PATÓGENOS PERIODONTAIS - REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia da UNIMA – AFYA
sob a orientação da Professora Ma.
Thalwylla Reiler Morato dos Reis,
como requisito obrigatório para
obtenção do título de Cirurgião-
Dentista.

MACEIÓ/ AL
2025

FÁBIO LUCENA FELIZARDO
RUTHE RANIELE LIMA DA SILVA

ENTRE SÉCULOS E MICRO-ORGANISMOS: A LINHA DO TEMPO DOS
PATÓGENOS PERIODONTAIS - REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia da UNIMA – AFYA
sob a orientação da Professora
Ma.Thalwylle Reiler Morato dos Reis,
como requisito obrigatório para
obtenção do título de Cirurgião-
Dentista.

Aprovado em: _____ / _____ / _____

Banca examinadora

Prof. Dra. Laís Chistina Pontes Espíndola

Prof. Me. Danilo Cavalcante Fernandes

**ENTRE SÉCULOS E MICRO-ORGANISMOS: A LINHA DO TEMPO
DOS PATÓGENOS PERIODONTAIS - REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**
**BETWEEN CENTURIES AND MICROORGANISMS: THE TIMELINE OF
PERIODONTAL PATHOGENS - AN INTEGRATIVE LITERATURE
REVIEW**

Fábio Lucena Felizardo

Ruthe Raniele Lima da Silva

Thalwylia Reiler Morato dos Reis

RESUMO

Os micro-organismos envolvidos nas doenças periodontais, com etiologia no biofilme microbiano trilharam uma mudança histórica nos estudos científicos, com as espécies principais: *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Objetiva-se com este trabalho, é descrever a evolução do perfil microbiano ao longo dos anos, destacando as descobertas científicas relacionadas aos periodontopatógenos e sua associação com algumas doenças sistêmicas. Esta revisão integrativa de literatura utilizou 10 artigos científicos que foram selecionados das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), e a partir de então foi criada uma linha do tempo para exemplificar de forma didática a evolução do conhecimento. O levantamento desses estudos permitiu descobrir os avanços das pesquisas científicas do perfil microbiano e dos periodontopatógenos, sendo de suma importância para posteriormente analisar a sua associação com doenças sistêmicas. Conclui-se que, para o avanço do conhecimento é necessário pesquisas futuras visando delinear a microbiota e suas relações causais com doenças cardiometabólicas e sistêmicas, incluindo abordagens multiômicas, a fim de estimular evidências de causalidade, com vistas a descobertas que levem a desenvolvimento de estratégias e intervenções para alcance do equilíbrio microbiano.

Palavras-chave: Periodonto. Micro-organismos. Nova classificação. Disbiose oral. Doenças sistêmicas. Microbiologia.

ABSTRACT

The microorganisms involved in periodontal diseases, with etiology in the microbial biofilm, have undergone a historical shift in scientific studies, with the main species being: *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. This work aims to describe the evolution of the microbial profile over the years, highlighting scientific discoveries related to periodontopathogens and their association with some systemic diseases. This integrative literature review used 10 scientific articles selected from the databases Virtual Health Library (VHL), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and a timeline was created to exemplify the evolution of knowledge in a didactic way. The review of these studies allowed for the discovery of advances in scientific research on the microbial profile and periodontopathogens, which is of paramount importance for subsequently analyzing their association with systemic diseases. It is concluded that, for the advancement of knowledge, future research is necessary to delineate the microbiota and its causal relationships with cardiometabolic and systemic diseases, including multiomics approaches, in order to stimulate evidence of causality, with a view to discoveries that lead to the development of strategies and interventions to achieve microbial balance.

Keywords: Periodontium. Micro-organisms. New classification. Oral dysbiosis. Systemic diseases. Microbiology.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	07
OBJETIVOS	08
OBJETIVO GERAL	08
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	09
MÉTODO	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

Consideradas condições de nível crônico inflamatório, as doenças periodontais atingem tecidos circundantes, a gengiva e promove danos ao ligamento do periodonto e osso alveolar, bem como relaciona-se às doenças sistêmicas (Kwon, Lamster, Levin, 2021). A doença periodontal classifica-se nas categorias, a saber: doença gengival, que atinge o tecido da gengiva e periodontite, que abrange o ligamento do periodonto, além do osso alveolar, como também o cemento. Sua etiologia ocorre pela inadequada higiene oral do paciente, além do acúmulo de biofilme e prevalência de bactérias como: *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* (Zhang et al., 2025).

A prevalência das doenças periodontais é considerada alarmante por atingir 90% da população, o que requer melhoria significativa na higiene bucal e campanhas políticas de saúde oral (Romito et al., 2024). Vigente desde 2017, a qual substituiu a Classificação de 1999, destaca-se a nova classificação de *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*, destinada à estabelecer a divisão das doenças/condições periodontais, como também peri-implantares em subdivisões de grupos maiores (Stødle et al., 2023).

Por meio da classificação de doenças periodontais e peri-implantares de 2017 houve a retirada de termos como a divisão: crônica e agressiva, para unicamente utilizar o termo: periodontite, além do seu enquadramento, através do sistema denominado Staging (I-IV) e Grading (A-C) (Raza et al., 2024). O primeiro sistema é voltado à avaliação do nível de complexidade do caso e o segundo estabelece estimativas de fatores de risco, como de progressão da periodontite (Fernandes; Fernandes, 2024).

Com essa descoberta, a identificação de bactérias benéficas e patogênicas passou a ser considerada relevante para o equilíbrio do ecossistema bucal e para a redução dos impactos das infecções (Belibasakis; Belstrom; Eick et al., 2022). Historicamente, o entendimento microbiológico percorreu uma trajetória extensa, iniciando-se na Antiguidade, quando prevalecia a teoria do “verme do dente”. No século XVII (1674), Antonie van Leeuwenhoek descreveu pela primeira vez micro-organismos do Biofilme ao observar sua própria cavidade oral (Stapafora et al., 2024).

Já entre os séculos XVIII e XIX, com o surgimento da odontologia científica, W. D. Miller identificou a cárie como doença infecciosa. Em 1874, Louis Pasteur

caracterizou o *Streptococcus* a partir de estudos utilizando microscopia óptica, contribuindo para a compreensão das infecções bucais. No início do século XX, em 1912, H. Klinger descreveu a bactéria atualmente denominada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Zhang et al., 2024; Rossomando, 2020). Entre as décadas de 1960 e 1980, consolidou-se a teoria da placa específica, destacando patógenos como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* e *Aa*. Em 1990, o avanço da biologia molecular (PCR e sequenciamento) permitiu a identificação de centenas de espécies na cavidade oral, culminando em 1998 na proposição dos complexos microbianos de Socransky (Dolińska; Wiśniewski; Pietruska, 2024).

De 2000 a 2010, emergiu a era do microbioma e da disbiose, ampliando a compreensão da relação entre biofilme, periodontite e doenças sistêmicas. No século XXI, novas técnicas revelaram inúmeras espécies com potencial ação benéfica ou patogênica, bem como suas associações com doenças sistêmicas, como carcinomas, doença de alzheimer artrite, parto prematuro e diabetes mellitus (Peng, Cheng, You et al., 2022).

Atualmente, perspectivas futuras incluem modulação do biofilme, probióticos, medicina personalizada e pesquisas para vacinas contra *P. gingivalis*. Paulatinamente, com os avanços científicos da atualidade, as descobertas apontam que as doenças periodontais são de caráter patogênico inflamatório microbiano (Angarita-Díaz; Fong; Medina, 2024). Pesquisas mais recentes, propõem que a periodontite consiste em uma doença originária do biofilme disbiótico frente ao sistema imune do hospedeiro, desencadeando a doença periodontal (Del Pilar; Fong; Medina, 2024; Wang et al., 2024).

Em linhas gerais, o objetivo do estudo proposto é descrever a evolução do perfil microbiano ao longo dos anos, destacando as descobertas científicas relacionadas aos periodontopatógenos e sua associação com algumas doenças sistêmicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever a evolução do perfil microbiano ao longo dos anos, destacando as descobertas científicas relacionadas aos periodontopatógenos e sua associação com algumas doenças sistêmicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evidenciar uma linha do tempo ao longo dos séculos, com os principais acontecimentos dos micro-organismos considerados periodontopatógenos, através de artigos científicos;
2. Correlacionar a importância da evolução científica com o avançado conhecimento microbiológico e, por fim;
3. Relacionar tais micro-organismos às condições clínicas atuais, destacando sua participação no desenvolvimento de doenças sistêmicas.

MÉTODO

Como método de investigação, esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, sem utilizar dados estatísticos de pesquisa. Seu arcabouço literário foi composto por artigos de cunho científico e análise dos estudos selecionados; organização dos achados em quadros descritivos e por fim a organização de uma linha do tempo de acordo com os principais achados.

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED). Os descritores utilizados foram: Periodontite. Microbiologia. Microbiota.

Foram incluídos artigos publicadas em inglês, entre os anos de 2020 e 2025, com texto na íntegra. Como critérios de inelegibilidade, excluíram-se artigos em duplicidade, com mais de cinco anos de publicação ou em idiomas distintos do inglês. O processo de seleção promoveu o levantamento de 364 artigos, dos quais, se dividiram em: Medline (n=6), Lilacs (n=151) e BVS (n= 207). Após a leitura dos títulos e aplicação dos critérios de inclusão, 158 permaneceram, sendo assim distribuídos em: Medline (n=3), BVS (n= 130) e Lilacs (n=25). Destes, 100 foram excluídos após cinco de publicação: Medline (n=2), BVS (n= 83) e Lilacs (n=15). Após a leitura do resumo, 68 artigos foram excluídos, com a seguinte divisão: Medline (n=1), BVS (n=24) e Lilacs (n=17), restando 10 artigos para a leitura completa.

Importa destacar que, como se refere a uma revisão de literatura, não houve a necessidade de coleta primária de dados, o que exclui a necessidade de amostragem. Como todas as informações são de domínio público, não houve necessidade de submeter ao Comitê de Ética em Pesquisa. Na figura 1, segue o fluxograma com as etapas de pesquisa:

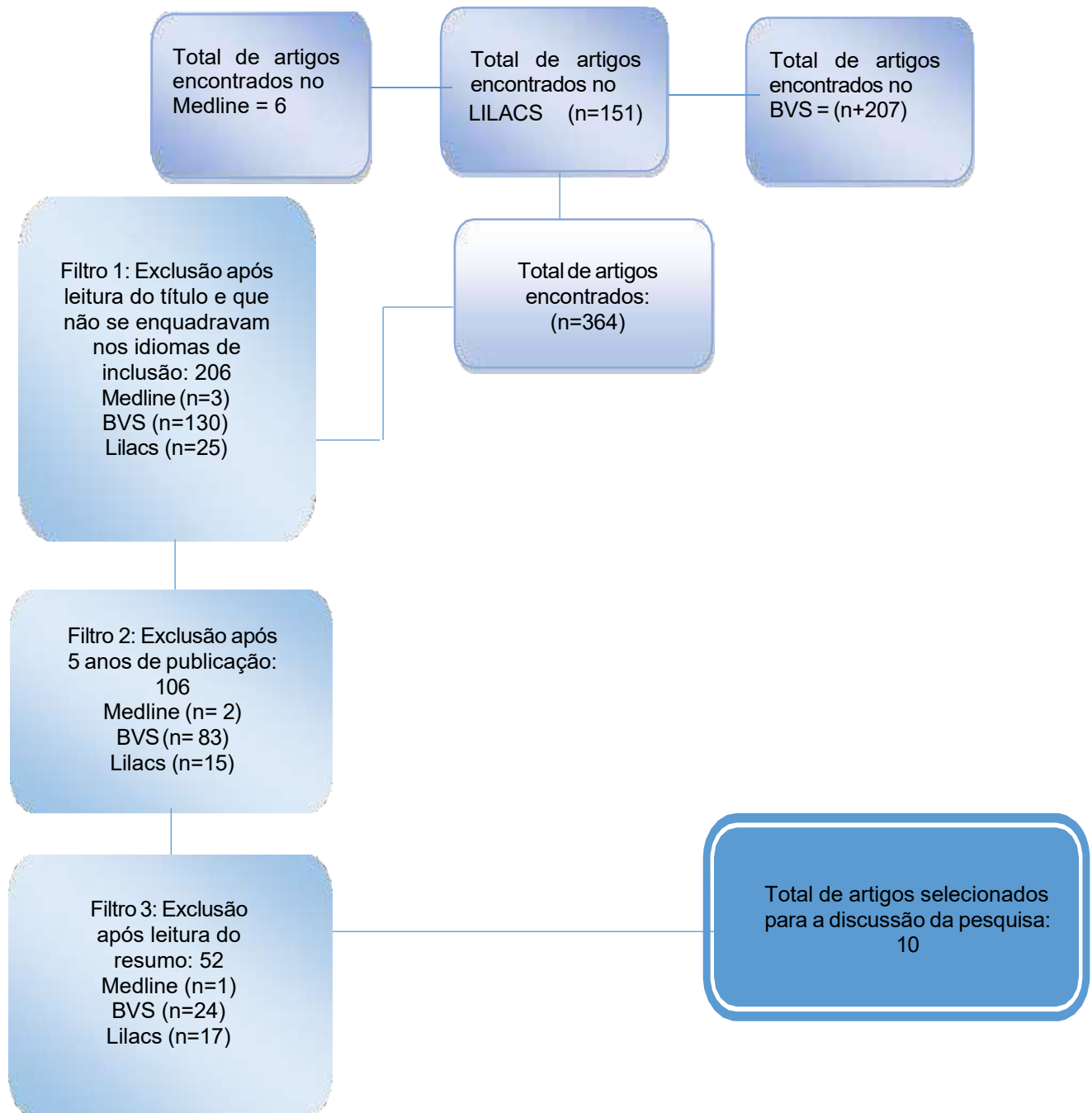


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos utilizados

Fonte: Autoria própria

RESULTADOS

Os métodos de identificação microbiológica relacionados às doenças periodontais evoluíram substancialmente, refletindo a transição por técnicas fenotípicas clássicas até abordagens moleculares de alta resolução (Manoil, 2024). Técnicas convencionais de cultivo bacteriano permitiram, historicamente, o isolamento e a caracterização bioquímica de espécies cultiváveis; contudo, tais métodos apresentam limitações intrínsecas, uma vez que muitos micro-organismos subgengivais crescem de forma lenta, exigem condições anóxicas específicas ou são inviáveis em cultura (Usui et al., 2025; Khalaf, 2025).

O advento do checkerboard DNA–DNA hybridization possibilitou a detecção simultânea de múltiplas espécies em grandes coortes, mas dependeu de sondas previamente definidas, o que limita a sua abrangência a alvos conhecidos (Regueira-Iglesias et al., 2024; Nagai et al., 2024). Posteriormente, o desenvolvimento de técnicas baseadas no gene 16S rRNA e em plataformas de microarrays (como HOMIM) expandiu a capacidade de detecção, aumentando a sensibilidade para grupos bacterianos amplos; ainda assim, permanece a limitação de não detectar micro-organismos ausentes no chip (Batool; Galloway-Peña, 2023).

A revolução do sequenciamento de próxima geração (NGS) e do metagenoma permitiu, na prática, a identificação de centenas a milhares de espécies e a análise da composição funcional do microbioma, inaugurando a era do estudo sistêmico do microbioma oral (Do; Deng; Dame-Teixeira, 2024). Nesse marco metodológico, o trabalho de Socransky e colaboradores, ao propor os complexos microbianos (frequentemente representados graficamente pela pirâmide de Socransky) foi crucial para demonstrar que o biofilme periodontal não é uma mera coleção aleatória de bactérias, mas uma comunidade organizada em agrupamentos funcionais (complexos azul, verde, amarelo, roxo, laranja e vermelho), correlacionáveis com estágios de maturação e virulência da doença (Oh; Lee, Hyo-Jung; Park, 2024). Contudo, é importante reconhecer que o método original se baseava em sondas específicas e, como tal, tem limitações frente à detecção abrangente que as modernas técnicas moleculares proporcionam (Batool; Galloway-Peña, 2023).

Trajetória histórica do conhecimento microbiológico bucal

O entendimento sobre as causas das doenças bucais percorreu um longo desenvolvimento histórico. Na Antiguidade e até a Idade Média perdurou a teoria do “verme do dente”, explicação mítica para dor e destruição dentária. A passagem à observação científica iniciou-se com Antonie van Leeuwenhoek (século XVII), que, por meio de aprimoramentos microscópicos, descreveu micro-organismos presentes na placa dentária (Sevalikar, 2024). Nos séculos XVIII–XIX, com a consolidação da microbiologia, Willoughby D. Miller identificou a cárie como processo infeccioso mediado por micro-organismos (Spielman; Forrai, 2023).

Em 1874, Louis Pasteur e outros elucidaram princípios fundamentais da microbiologia envolvendo o gênero *Streptococcus*. No início do século XX, Klinger descreveu a bactéria hoje denominada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Talapko; Juzbašić; Meštrović et al., 2024). Entre as décadas de 1960–1980 consolidou-se a teoria da placa específica, com estudos de Loe, Socransky, Slots e Genco, identificando patógenos-chave (ex.: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *A. actinomycetemcomitans*) (Peng; Cheng; You et al., 2022).

A partir da década de 1990, com a difusão de técnicas de PCR e sequenciamento, centenas de espécies passaram a ser identificadas; em 1998, os complexos de Socransky organizaram conceitualmente a ecologia do biofilme periodontal (Rajasekaran, 2024). Nos anos 2000 emergiu o paradigma do microbioma e da disbiose, deslocando o foco de patógeno isolado para comunidades microbianas e suas interações com o hospedeiro e fatores ambientais (Cui, 2025). No século XXI, o aprofundamento por NGS e metagenômica permitiu associar perfis microbioma a desfechos sistêmicos e abriu perspectivas terapêuticas avançadas, como modulação do biofilme, probióticos, prebióticos, terapias baseadas em antivirulência e pesquisa de vacinas; (Belibasakis; Belstrom; Eick et al., 2022).

Etiopatogenia: biofilme, disbiose e fatores etiológicos

A etiologia da periodontite é multifatorial, tendo como fator primário o acúmulo de biofilme microbiano sobre a superfície dental e na margem gengival. O biofilme é uma comunidade tridimensional de micro-organismos imersos em matriz extracelular,

cuja maturação envolve sucessão ecológica: primeiros colonizadores (*Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*) aderem à superfície, estabelecem condições redox e pH que permitem a ascensão de espécies de transição e, posteriormente, de micro-organismos oportunistas e verdadeiros patógenos (Iniesta et al., 2024; Bostanghadiri, 2024).

A disbiose ocorre quando há alteração na composição e função comunitária — por exemplo, favorecendo espécies proteolíticas, anaeróbias e inflamatórias — que promovem destruição tecidual. Além do biofilme, fatores do hospedeiro (genética, resposta imune, comorbidades como diabetes, tabagismo, estresse), fatores locais (higiene bucal, restaurações deficientes, oclusão) e fatores ambientais influenciam a susceptibilidade e a progressão da doença (Sedghi et al., 2021).

Principais micro-organismos periodontais: características e mecanismos de virulência

A seguir, descrevem-se os micro-organismos mais associados à progressão periodontal, seus papéis ecológicos e fatores de virulência.

- *Porphyromonas gingivalis* — bacilo anaeróbio gram-negativo considerado um “*keystone pathogen*” em modelos de disbiose: possui adesinas (fimbriilas e hemaglutininas), proteases (gingipains), lipopolissacarídeos modificados que modulam receptores TLR, e mecanismos para subverter a resposta imune, promovendo inflamação crônica e favorecendo a sobrevivência de outros patógenos. Atua na degradação de matriz extracelular e na manipulação do sistema complemento, contribuindo para perda óssea (Sahrmann; Azevedo; Dillen, 2020).
- *Tannerella forsythia* — bacilo anaeróbio gram-negativo frequentemente associado a *P. gingivalis*; expressa fatores de virulência como proteases (e.g., karilysin), de proteínas S-layer e de modulação imune, influenciando resposta inflamatória e adesão tecidual (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2024).
- *Treponema denticola* — espiroqueta móvel anaeróbia associada a periodontite avançada; produz proteases (dentilisin), proteína de adesão (Msp), capacidade de motilidade que facilita penetração no tecido, e sinergia com *P. gingivalis* em modelos de patogenicidade. (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2024)

- *Fusobacterium nucleatum* — bacilo anaeróbio considerada espécie “ponte” na estruturação do biofilme, por sua capacidade de agregar diversos bacilos gram-negativos e gram-positivos; possui adesinas e fatores que modulam apoptose e resposta imune; favorece co-agregação e maturação do biofilme subgengival (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2024).
- *Prevotella intermedia* — anaeróbio associado a lesões inflamatórias agudas e à profundidade de sondagem; expressa proteases e adaptações ao ambiente inflamatório, sendo frequentemente detectado em gengivites e periodontites. (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2024).
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — bacilo gram-negativo facultativo notório por sua associação com formas localizadas de periodontite juvenil e por expressar leucotoxinas (LtxA) que afetam leucócitos, invasão de tecido e formação de biofilme patogênico; tem capacidade de migração para sulco gengival e invasividade que facilita perda tecidual. (Molli et al., 2023).

Além desses, há numerosas espécies taxonomicamente diversas (e.g., *Actinomyces spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Campylobacter spp.*) que compõem os complexos dos primeiros colonizadores, de transição e de patogenicidade (Murray; Garcia-Godoy, 2024). A presença e a abundância relativas dessas espécies, assim como a expressão de fatores de virulência, determinam a tendência para homeostase ou disbiose. (Sahrmann; Azevedo; Dillen, 2020).

Pirâmide/Complexos de Socransky: organização ecológica e significância clínica

A proposta de Socransky organiza as principais espécies detectadas em perfis subgengivais em complexos por cor, que refletem padrões ecológicos e associação com a doença:

- Complexos Azul, Verde, Amarelo e Roxo — representam colonizadores iniciais e espécies de menor patogenicidade, frequentemente associadas à saúde ou estágios iniciais de maturação do biofilme (e.g., *Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Neisseria spp.*, *Capnocytophaga*) (Batool; Galloway-Peña, 2023).
- Complexo Laranja — representa espécies de transição (e.g., *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*) que favorecem a

integração de espécies tardias (Batool; Galloway-Peña, 2023).

- Complexo Vermelho — topo da pirâmide, composto pelos principais periodontopatógenos (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*), fortemente associados à periodontite destrutiva (Batool; Galloway-Peña, 2023).

Clinicamente, essa organização ajuda a entender a sucessão ecológica e a justificar estratégias terapêuticas que visem a interrupção da maturação do biofilme/remoção de complexos tardios. Entretanto, com o advento de técnicas moleculares amplas, percebe-se que a ecologia microbiana é ainda mais complexa, envolvendo interações funcionais, redes metabólicas e comunicação interespecies (quorum sensing), além de elementos não bacterianos (fungos, vírus) (Zhang, 2020).

Interação hospedeiro-micro-organismo e fatores de risco

A progressão periodontal resulta da interação complexa entre fatores microbianos e a resposta do hospedeiro. Componentes da resposta imune inata (células epiteliais, neutrófilos, macrófagos, sistema complemento) e adquirida (linfócitos T e B) são ativados pelo biofilme; a intensidade e direção dessa resposta (resolução versus inflamação crônica) determinam a extensão da destruição tecidual (Ray; Pattnaik, 2024). Fatores individuais — tabagismo, controle glicêmico em diabetes, predisposição genética, idade, estresse, nutrição — modulam a resposta do hospedeiro. Muitas espécies periodontopatogênicas expressam mecanismos para evadir ou modular a imunidade (e.g., proteases que degradam anticorpos ou componentes do complemento, modificações do LPS que alteram sinalização via TLR), favorecendo inflamação persistente e dano tecidual. (Kimijima *et al.*, 2024).

Relação com doenças sistêmicas

Acúmulo crescente de evidências associa perfis disbióticos orais à exacerbação ou risco de doenças sistêmicas: endocardite bacteriana (por disseminação bacteriana), associação epidemiológica entre periodontite e diabetes mellitus (bidirecional), e associações observacionais com doenças cardiovasculares, eventos cerebrovasculares, doença de alzheimer e certas neoplasias — mecanismos postulados incluem inflamação sistêmica crônica, disseminação translocativa de

micro-organismos ou seus produtos (endotoxinas, proteases) e modulação do metabolismo sistêmico (Murray; Garcia-Godoy, 2024; Rajasekaran, 2024). Destaca-se que muitas dessas associações são complexas e multifatoriais, exigindo abordagens mecanísticas robustas para inferir causalidade (Weber; Dilthy; Finzer, 2023).

Abordagens diagnósticas e implicações terapêuticas

O diagnóstico etiológico e o manejo da periodontite combinam avaliação clínica (nível de inserção, profundidade de sondagem, sangramento, perda óssea radiográfica) e, quando indicado, investigação microbiológica. Técnicas moleculares (qPCR, NGS) oferecem perfil detalhado do microbioma e, potencialmente, informação funcional (metagenômica/metatranscriptômica) (Barboza-Solis; Acuna-Amador, 2020).

Em termos terapêuticos, além da terapia mecânica (raspagem e alisamento radicular, higiene profissional) e controle de fatores de risco (cessação tabágica, controle glicêmico), investiga-se:

- Modulação do biofilme: estratégias que visam alterar a composição microbiana via probióticos, prebióticos, agentes moduladores da sinalização microbiana e agentes anti-biofilme (Marsh, 2022).
- Terapias antimicrobianas dirigidas: uso racional de antimicrobianos sistêmicos ou locais, com atenção à resistência e impacto sobre a comunidade microbiana (Barboza-Solis; Acuna-Amador, 2020).
- Terapias antivirulência: inibição de proteases (e.g., gingipains), bloqueio de adesinas ou sinalizações de quorum sensing que diminuam a virulência sem eliminar microbiota benéfica (Potempa, 2021).
- Vacinas e imunomodulação: pesquisa em andamento para alvos como *P. gingivalis* e outras estratégias que modulam a resposta imune para promover resolução e reparar a perda tecidual (Van Dyke, 2023).
- Medicina personalizada: integração do perfil microbiome-hospedeiro para decisões terapêuticas individualizadas (Barboza-Solis; Acuna-Amador, 2020).

Perspectivas e limitações

Embora as técnicas moleculares tenham ampliado notavelmente a compreensão da ecologia bucal, existem limitações a serem superadas: definição funcional de espécies (nem sempre a presença significa expressão de fatores de virulência), influência de fatores ambientais e técnicos nas amostragens, e a necessidade de integração entre dados taxonômicos e funcionais (metagenômica, metatranscriptômica, metabolômica) para inferir mecanismos causais (Marsh, 2022). A translação desses conhecimentos para estratégias preventivas e terapêuticas seguras e eficazes incluindo a implantação clínica de probióticos, vacinas ou terapias genômicas permanece um campo ativo de pesquisa (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2024).

Nesta seção, os artigos selecionados após a análise e investigação, segundo os critérios de elegibilidade e exclusão atingiram um quantitativo de 10 (dez) artigos científicos acerca da temática proposta. O Quadro 1 sequencial, sintetiza as informações relativas aos artigos, contribuindo com evidências científicas através de categorias como: nome de autor, objetivo, metodologia e principais resultados.

Quadro 1 - Seleção de artigos para a pesquisa integrativa de literatura

AUTORES	OBJETIVOS	METODOLOGIA	RESULTADOS
Barboza-Solís e Acuña-Amador (2020)	Demonstrar as evidências científicas recentes ao longo dos anos, para atualização de profissionais de odontologia.	Revisão não sistemática da literatura.	- Descreve os métodos mais comuns em microbiologia para identificar organismos orais; - Analisa a plausibilidade biológica em relação ao microbiota e doenças sistêmicas; - Investiga a colonização de superfícies orais e biofilmes dentais.

Li; Cui; Liu <i>et al.</i> (2021)	Investigar a relação da microbiota da saburra lingual com doenças sistêmicas crônicas.	Revisão de literatura	- Destaca a microbiota da saburra lingual como um marcador potencial de homeostase metabólica; - Enfatiza os estudos probióticos orais para melhoria de sintomas de doenças como o carcinoma e gordura no fígado; - Apresenta estudos de microbiota intestinal e os micro-organismos que afetam o metabolismo pela microbiota da saburra lingual.
Belibasakis; Belstrom; Eick <i>et al.</i> , (2022)	Destacar as descobertas seminais na área, com ênfase da contribuição europeia e seu impacto universal.	Revisão narrativa	- Realiza uma abordagem histórica de modelos etiológicos para doenças periodontais; - Aponta as espécies microbianas no diagnóstico periodontal e o tratamento por meio de antimicrobianos, com destaque para a microbiologia aeróbica.

g; Cheng; You <i>et al.</i> , (2022)	Contribuir para o maior interesse acerca dos micróbios orais e sua influência no corpo humano e as doenças sistêmicas.	Revisão de literatura	- Discute acerca de evidências recentes da associação de micro-organismos com doenças sistêmicas; - Relaciona os micro-organismos orais com o desequilíbrio e doença intestinal, doença hepática, carcinomas, doença de alzheimer, doenças cardiovasculares, dentre outros; - Analisa a associação de micro-organismos orais com complicações no parto prematuro.
Shapiro; Goldenberg; Ratiner <i>et al.</i> (2022)	Relacionar as interações hospedeiro-microbioma e o tabagismo, destacando a gravidade da doença, mecanismos e causas principais.	Revisão de literatura	- Descreve grandes impactos do tabagismo na comunidade microbiana orofaríngea; - Evidencia que há doenças crônicas provocadas pela associação da disbiose da microbiota e tabagismo.
Zhang; Xiang; Peng <i>et al.</i> (2022)	Analisar a influência de <i>S. mutans</i> resistentes ao flúor na flora microbiana, através do uso de biofilme.	Pesquisa experimental	- Identificou na pesquisa que na formação do biofilme, a bactéria cariogênica oportunista <i>S. mutans</i> apresenta resistência ao flúor; - Foram observadas características diferenciadas entre cepas que são resistentes ao flúor.

Lê; Cecchin-Albertoni; Thomas <i>et al.</i> (2023)	Investigar a relação de doenças cardiometabólicas com a microbiota, enfatizando a doença periodontal.	Revisão narrativa	Aborda a associação da microbiota com doenças sistêmicas e cardiometabólicas, além da relação com o COVID-19, diabetes, obesidade e dislipidemia; - Destaca a diferença entre microbiota salivar e microbiota periodontal; - Estabelece estratégias de tratamento e uso de pré/probióticos, como também de fitoterapia.
Weber; Dilthy; Finzer (2023)	Pesquisar a associação da doença de alzheimer com a disbiose da microbiota.	Revisão de literatura	- Destaca o processo de interação microbioma-hospedeiro com a doença de alzheimer; - Investiga os desafios técnicos para identificar micro-organismos em fluidos corporais; - Pesquisa a associação da lactoferrina e a influência para desencadear inflamações do hospedeiro e microbioma disbiótico.
Leonov; Salikhova; Starodubova <i>et al.</i> (2024)	Destacar a relação entre Acidente Vascular Cerebral (AVC) e disbiose da microbiota.	Revisão abrangente	- Foi identificado que ocorre associação do início do AVC com doenças orais e do periodonto; - Esclarece a importância da saúde bucal como medida preventiva de doenças cardiovasculares e a necessidade de abordagem holística de profissionais de odontologia e médicos para restauração do equilíbrio microbiano.

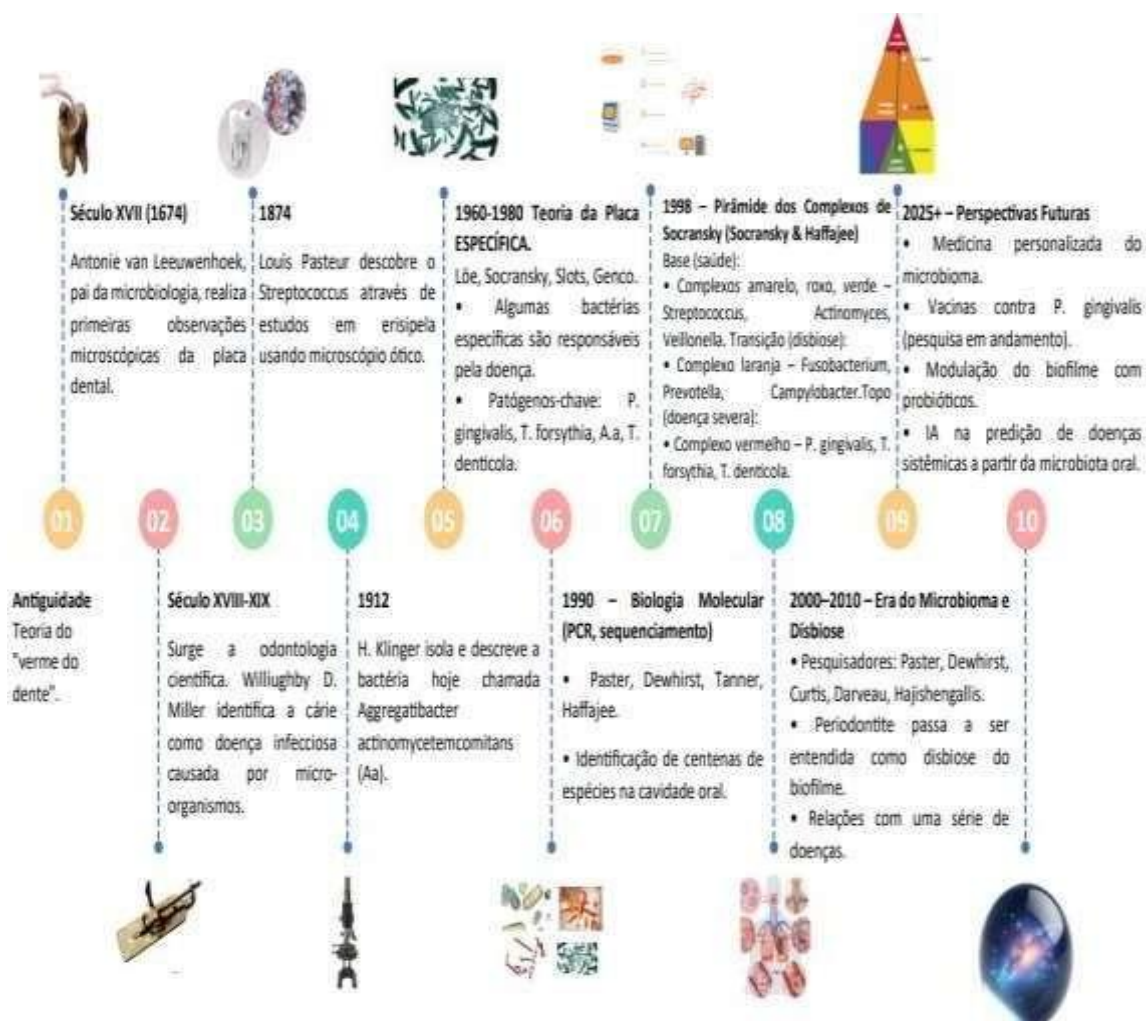
Yue; Fan; Shan <i>et al.</i> (2025)	Examinar a influência da microbiota na patogênese da síndrome metabólica.	Revisão de literatura	- A microbiota oral-intestinal através da circulação sanguínea e deglutição corroboram para a propensão de doenças; - São enfatizadas terapias estratégicas para a síndrome metabólica; - Destaca a necessidade de futuras pesquisas para maiores esclarecimentos da síndrome metabólica e de novas terapias.
-------------------------------------	---	-----------------------	---

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Os autores expostos do quadro 1 supracitado, promovem diversas abordagens de pesquisas quanto aos micro-organismos da cavidade oral, o que evidenciou a relação da microbiota com doenças sistêmicas e cardiometabólicas, desde a colonização de superfícies orais e biofilmes às terapias estratégicas para o equilíbrio microbiano e consequente tratamento de patologias associadas. Sequencialmente, segue a discussão dessas pesquisas, com as abordagens mais relevantes de cada autor.

Com base nos artigos foi possível montar uma linha do tempo (Figura 2) exemplificando as principais descobertas de acordo com os séculos.

Figura 2- Linha do tempo – principais descobertas acerca dos micro-organismos envolvidos nas doenças periodontais.



Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

Sob a linha de análise de Barboza-Solís e Acuña-Amador (2020), estudos de cunho científico acerca da saúde bucal e de doenças associadas partiram de estudos iniciais de Hipócrates, em meados de 1890, quando abordou a cárie e sua remoção relacionada com o tratamento de doenças sistêmicas, o que se assemelha com o estudo realizado por Belibasakis, Belstrom, Eick *et al.* (2022), em que inicialmente realizou um modelo etiológico de doença periodontal, em que foi pautado em estudos históricos da civilização grega e romana.

Paulatinamente, com as inovações científicas, estudos destacaram a microbiota com efeito biológico e relacionado a doenças orais e de saúde em geral. Novos estudos utilizavam o método de Microarranjo de DNA, o Sequenciamento de nova geração, bem como o Projeto Microbioma Humano, chegando na descoberta do metatranscriptômica (Cui, 2025). Estudos propõem que, a colonização não é considerada aleatória e o processo seletivo de espécies bacterianas é realizado pela propriedade de adesão que apresentam. Observaram-se táxons bacterianos para a disbiose e para a saúde periodontal. Quanto aos patógenos periodontais principais em bolsas periodontais, destacaram-se: *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* e *T. Denticola* (Belibasakis; Belstrom; Eick *et al.*, 2022).

Conforme pesquisa de Li, Cui e Liu *et al.* (2021), a microbiota da saburra lingual é alvo de estudos pela relação com doenças, como as patologias, a saber: tumores digestivos, gastrite, diabetes, os quais influenciam na formação de doenças crônicas. Nesse limiar, a microbiota da saburra lingual se revela como um significativo marcador de homeostase e sendo utilizado na Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Estudos apontam que bactérias orais nocivas, promovem a inflamação crônica. A periodontite se origina também na microbiota da saburra lingual, o que pode induzir ao diabetes mellitus e a aterosclerose. Quanto a microbiota intestinal, sua colonização é realizada por bactérias anaeróbias, cujos gêneros são: *Lactococcus*, *Bilophila* e *Akkermansia*. No entanto, observa-se a limitação de estudos, o que requer pesquisas multiômicas e de análise padronizada da microbiota da saburra lingual e intestinal.

Para Peng, Cheng e You *et al.* (2022), a pesquisa com bactérias orais relata que a microbiota contribui com o hospedeiro. Já a destruição da comunidade microbiana associa-se com doenças sistêmicas, as quais norteiam: câncer, doença de alzheimer, diabetes mellitus, artrite e até parto prematuro, de forma gradativa e que ocorre em virtude de uma resposta inflamatória, originária de infecção oral, como também pelos demais órgãos do corpo humano. Estima-se que cerca de 700 micro-organismos são colonizados na cavidade oral humana, com influência no sistema digestivo e em todo o organismo, podendo atingir o fígado e desenvolvendo o câncer, principalmente pelo *Porphyromonas gingivalis* no intestino e provocando ainda cirrose hepática. No parto, os micro-organismos através de sua inserção na placenta tem efeitos patológicos que induzem ao parto prematuro também que, estudos do microbioma intestinal modular relacionam-se com a inflamação sistêmica, bastante

significativa na patogênese associada ao desfecho de AVC. Também destaca o estudo do tabagismo, que se associa com a mudança da microbiota, influenciado no aumento excessivo de *Streptococcus mutans*. Estudos destacam também que, a colonização microbiana localizada na cavidade oral se desenvolve anteriormente ao nascimento do bebê, em que 70% do líquido amniótico da gestante apresentam *Streptococcus mutans*, ratificando assim a pesquisa de Peng, Cheng, You *et al.* (2022), que trata do parto prematuro por *Streptococcus mutans*.

Por fim, com relação as descobertas de Yue, Fan e Shan *et al.* (2025) e Peng, Cheng e You *et al.* (2022), mais de 700 espécies bacterianas existem, em que a microbiota se destaca em segundo lugar, que se aloja no corpo humano. Através da circulação sanguínea e deglutição ocorre a formação de patógenos na síndrome metabólica, a qual é composta por obesidade, hipertensão e resistência insulínica, fatores de risco para doenças cardiovasculares e DM2. Para o tratamento da síndrome metabólica é utilizada a suplementação de pré-probióticos, além de moduladores microbianos localizados, bem como uma dieta com fibra. O probiótico atua na modulação de nisina, que reduz a destruição periodontal.

A linha de estudo de Shapiro, Goldenberg e Ratiner *et al.* (2022), corrobora com a pesquisa de Peng, Cheng, You *et al.* (2022), em que destaca a associação da disbiose microbiana e sua relação com o câncer. Destaca também a relação da disbiose microbiana com doenças cardiovasculares e pela ação do tabagismo, que influencia através de moléculas excretadas pela microbiota nasal, oral, pulmonar e orofaríngeo. A disbiose oral está gradativamente relacionada com doenças do sistema intestinal e pulmonar. Já o tabagismo altera a composição da bactéria e encaminha para que a boca esteja preparada para a colonização de patogênicos em biofilme, com resistência a antibióticos.

Conforme pesquisa promovida por Zhang, Xiang e Peng *et al.* (2022), mesmo no processo de prevenção de cárie, a aplicação de flúor pode corroborar com cepas resistentes, através de bactérias cariogênicas como *S. mutans*, que apresenta como virulência, fatores como: tolerância de ácido, adesão e produção de ácido. Sua resistência é considerada três vezes maior que cepas selvagens e seu gene e loci genético influenciam na sua resistência ao fluoreto.

Segundo pesquisa realizada por Lê, Cecchin-Albertoni e Thomas *et al.* (2023), doenças como COVID-19 e periodontite estão sendo investigadas pela bactéria que atua na infecção da microbiota, através do tecido atingido, que promove o acesso do

patógeno viral e bacteriano. Os problemas cardiovasculares refletem em fatores genéticos e ambientais, como: dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial, que são fatores de risco da cavidade oral. Como estratégia de tratamento, observa-se o uso de pré-probióticos, que contribuem para alterar o mecanismo de defesa do hospedeiro, com inibição de micro-organismos patógenos.

Nos estudos de Weber, Dillthy e Finzer (2023), há ligação de micro-organismos com a doença de alzheimer, pela sua identificação no líquido cefalorraquidiano, bem como na região cerebral, através de espiroquetas e *Porphyromonas gingivalis*. A lactoferrina tem a função de poder inibir bactéria, fungo e vírus e na doença periodontal contribui para a sua progressão, pois, o ferro e a hemoglobina no fluido oral, favorece no desenvolvimento de patógenos periodontais e o aumento de inflamação.

De acordo com a pesquisa de Leonov, Salikhova e Starodubova *et al.* (2024), com o avanço de novas abordagens e pesquisas de biomarcadores relacionados ao Acidente Vascular Cerebral (AVC), populações microbianas possuem habitação oral, como intestinal e pele, que influenciam no processo fisiológico humano.

Diante das evidências disponíveis, torna-se cada vez mais evidente que os patógenos periodontais exercem papel relevante além do ambiente oral, participando de vias inflamatórias sistêmicas que têm sido progressivamente associadas a desfechos cardiometabólicos. A interação entre microrganismos periodontais, resposta imunoinflamatória do hospedeiro e mecanismos de disfunção vascular sugere um eixo biológico complexo, ainda não completamente elucidado, mas que aponta para a periodontite como potencial fator modificador do risco sistêmico. Apesar dos avanços, as relações causais, a contribuição individual de diferentes espécies bacterianas e o impacto de distintas abordagens terapêuticas sobre esses desfechos permanecem parcialmente compreendidos.

Assim, reforça-se a necessidade de maiores estudos longitudinalmente estruturados, com metodologias robustas, que permitam ampliar o conhecimento sobre essa interface e consolidar a compreensão de como a saúde periodontal pode influenciar, ou ser influenciada por condições cardiometabólicas como em estudos da literatura propostos por Molinsky *et al.* (2022), dentre outros.

Com base nos levantamentos dos artigos selecionados da pesquisa, segue Quadro 2, com os principais micro-organismos:

Quadro 2 – Tipos de micro-organismos e principais patologias associadas

Micro-Organismo	Principais Alterações
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	Aumento da resposta inflamatória, infecções sistêmicas e abscessos.
<i>Campylobacter rectus</i>	Gengivite, periodontite, endocardite, infecções pélvicas.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Associa-se a doença de alzheimer, pelo líquido cefalorraquidiano, bem como na região cerebral, através de espiroqueta
<i>P. intermedia</i>	Periodontite, gengivite, parto pré-maturo.
<i>Tannerella. forsythia</i>	Periodontite, perda óssea alveolar e doenças peri-implantares, doença cardiovascular.
<i>Treponema Denticola</i>	Periodontite, gengivite, endocardite.
<i>Streptococcus mutans</i>	Diabetes mellitus, doença cardiovascular.
<i>Lactococcus</i>	Microbiotal intestinal e oral.
<i>Bilophila</i>	Saúde metabólica.
<i>Akkermansia</i>	É um gênero de bactérias encontrado no trato gastrointestinal.
<i>Espiroquetas</i>	Doenças inflamatórias e desgaste tecidual.

Fonte: Autoria própria

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços da linha de pesquisa científica do perfil microbiano, gradativamente ocorreram em diferentes etapas históricas, que permearam desde a antiguidade até o século atual. O levantamento desses estudos permitiu descobrir vários gêneros e espécies bacterianas da cavidade oral, de suma importância para analisar a sua associação com doenças sistêmicas e a busca de estratégias preventivas e tratamento específico.

Desse modo, conclui-se que torna-se fundamental, pesquisas futuras visando delinear a microbiota e suas relações causais com doenças cardiometabólicas e sistêmicas, incluindo abordagens multiômicas, a fim de estimular evidências de causalidade, com vistas aos acontecimentos de cunho científico para futuras intervenções e desenvolvimento de estratégias para alcance do equilíbrio microbiano.

REFERÊNCIAS

- AABED, K.; MOUBAYED, N.; RAMADAN, R. S.; BINSHABAIB, M. S., ALHARTHI S. S.: A population-based study of the salivary prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Saudi Arabian adults with chronic periodontitis. **Med Microecol.** 17, 100086, 2023. DOI: 10.1016/J.MEDMIC.2023.100086
- ANGARITA-DÍAZ, M. del P.; FONG, C.; MEDINA, D. Bacteria of healthy periodontal tissues as candidates of probiotics: a systematic review. **European Journal of Medical Research**, v. 29, art. 328, 14 jun. 2024. DOI: 10.1186/s40001-024-01908-2.
- BARBOZA-SOLÍS, C.; ACUNÃ-AMADOR, L. A. The Oral Microbiota: A Literature Review for Updating Professionals in Dentistry. Part I. **Odovtos**. 2020, v. 22, n. 3, pp.59-68, 2020. ISSN 2215-3411. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.2020.39178> Acesso em: 30 set. 2025.
- BATOOL, M.; GALLOWAY-PEÑA, J. Clinical metagenomics — challenges and future prospects. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1186424, jun. 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1186424.
- BELIBASAKIS, G. N.; BELSTRON, B.; EICK, S.; GURSOY, U. K.; Johansson; Konoren, E. Microbiologia periodontal e etiologia microbiana de doenças periodontais: conceitos históricos e perspectivas contemporâneas. **Periodontology**, v. 00, p. 1-17, 2022.
- BOSTANGHADIRI, N. Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. **Frontiers in Microbiology**, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1431785.
- CUI, Z. Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic strategies. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, art. 1517154, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1517154.
- DEL PILAR, A-D. M.; FONG, C.; MEDINA, D. Bactérias de tecidos periodontais saudáveis como candidatas a probióticos: uma revisão sistemática. **Eur. J. Med. Res.** v. 29, n. 328, 2024. Disponível em: 10.1186/s40001-024-01908-2 Acesso em: 30 set. 2025.
- DO, T.; DENG, D.; DAME-TEIXEIRA, N. Editorial: Applications of next generation sequencing (NGS) technologies to decipher the oral microbiome in systemic health and disease, volume II. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, art. 1532762, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1532762.
- DOLIŃSKA, E.; WIŚNIEWSKI, P.; PIETRUSKA, M. Periodontal molecular diagnostics: state of knowledge and future prospects for clinical application. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 12624, 2024. DOI: 10.3390/ijms252312624
- FERNANDES, G. V. O.; FERNANDES, J. C. H. Call to Review how Staging

Periodontitis using the 2017 Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Suggestions for Modifications and Improvements to Help Clinicians in the Decision-Making Diagnosis. **Dental Journal**, v. 6, n. 1, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.12944/EDJ.06.0102.01>

INIESTA, M.; VASCONCELOS, V.; SANZ, M.; HERRERA, D. Supra- and subgingival microbiome in gingivitis and impact of biofilm control: a comprehensive review. **Antibiotics**, v. 13, n. 6, art. 571, 20 jun. 2024. DOI: 10.3390/antibiotics13060571.

LAMONT, R. J.; KOO, H.; HAJISHENGALLIS, G. The oral microbiota: diversity, biogeography and shifts associated with periodontitis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, p. 452–467, 2024. DOI: 10.1038/s41579-023-00941-7.

KHALAF, M. M. Molecular identification of *Porphyromonas gingivalis* in clinical dentistry: comparison with conventional culture methods. **International Journal of Medical Science and Dental Health**, v. 11, n. 10, p. 115–122, out. 2025. DOI: 10.55640/ijmsdh-11-10-13.

KIMIJIMA, M.; NARISAWA, N.; HORI, E.; MANDOKORO, K.; ITO, T.; OTA, Y.; SASHIDA, M.; KAWAI, Y.; TAKENAGA, F. Nattokinase, a Subtilisin-like Alkaline-Serine Protease, Reduces Mutacin Activity by Inactivating the Competence-Stimulating Peptide in *Streptococcus mutans*. **Pathogens**. v. 13, n. 286, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens13040286> Acesso em: 04 out. 2025.

KWON, T.; LAMSTER, I. B.; LEVIN, L. Conceitos atuais no tratamento da periodontite. **Int Dent J**. v. 71, n. 6, p. 462–76., 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

LEE, A. Advancements in Preventing Tooth Decay: Recent Research Discoveries. **Dental Caries Research**, v. 14, n. 1, p. 683–690, 01 abr. 2024. DOI: 10.35248/2161-1122.23.14.683.

LEONOV, G.; SALIKHOVA, D.; STARODUBOVA, A.; VASILYEV, A.; MAKHNACH, O.; FATKHUDDINOV, T.; GOLDSHTEIN, D. Oral Microbiome Dysbiosis as a Risk Factor for Stroke: A Comprehensive Review. **Microorganisms**. 2024 Aug 22; v. 12, n. 8, p.1732. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39203574/> Acesso em: 10 out. 2025.

LÊ, S.; CECCHIN-ALBERTONI, C.; THOMAS, C.; KEMOUN, P.; MINTY, M.; BLASCO-BAQUE, V. The Role of Dysbiotic Oral Microbiota in Cardiometabolic Diseases: A Narrative Review. **Diagnostics (Basel)**. 2023 Oct 12; v. 13, n. 20, p. 3184. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892006/> Acesso em: 08 out. 2025.

LI, Y.; CUI, J.; LIU, Y.; CHEN, K; HUANG, L.; LIU, Y. Oral, Tongue-Coating Microbiota, and Metabolic Disorders: A Novel Area of Interactive Research. **Front Cardiovasc Med**. 2021 Aug 20; n. 8, p. 730203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490384/> Acesso em: 08 out. 2025.

MANOIL, D. Microbial diagnostics in periodontal diseases: chronological emergence of etiological models and methodological advances. **Periodontology 2000**, 2024. DOI:

10.1111/prd.12571.

MARSH, P. D. In sickness and in health—what does the oral microbiome mean to us? **Journal of Oral Microbiology**, v. 14, n. 1, e2055306, 2022. DOI: 10.1080/20002297.2022.2055306.

MOLLI, V. L. P; KISSA, J.; BARANIYA, D.; GHARIBI, A.; CHEN, T.; AL-HEBSHI, NN; ALBANDAR, J. M. Análise do bacterioma da periodontite de grau C associada ao genótipo JP2 de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em adolescentes marroquinos. **Front. Oral Health**. v. 4 p. 4, 1288499, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1288499>

MOLINSKY, R. L. et al. Periodontal status, C-reactive protein, NT-proBNP, and incident heart failure: a prospective cohort analysis. **JACC: Heart Failure**, v. 10, p. 1123–1134, 2022. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.05.008.

MURRAY, P. E.; GARCIA-GODOY, F. Oral Pathogens' Substantial Burden on Cancer, Cardiovascular Diseases, Alzheimer's, Diabetes, and Other Systemic Diseases: A Public Health Crisis — A Comprehensive Review. **Pathogens**, v. 13, n. 12, art. 1084, 9 dez. 2024. DOI: 10.3390/pathogens13121084.

NAGAI, T. et al. Optimal 16S rRNA gene amplicon sequencing analysis for minimizing bias and improving reproducibility. **Microbiology Spectrum**, 2024. DOI: 10.1128/spectrum.03512-23

OH, S.; LEE, H. ; PARK, K. U. Metagenomic characterization of the microbiomes in five different body habitats of otherwise healthy individuals with periodontal disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 2023. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1257816.

PATAFORA, G.; LI, Yihong; H. E.; Xuesong; COWAN, A.; TANNER, A. C. R. The evolving microbiome of dental caries. **Microorganisms**, v. 12, n. 1, p. p. 121, 7 jan. 2024. DOI: 10.3390/microorganisms12010121.

PENG, X.; CHENG, L.; YOU, Y.; TANG, C.; REN, B.; LI, Y.; XU, X.; ZHOU, X. Oral microbiota in human systematic diseases. **Int J Oral Sci**. 2022 Mar 2 v. 14, n. 1, p. 14, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PM C8891310/> Acesso em: 04 out. 2025.

POTEMPA, J. Gingipains—critical virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. **Journal of Oral Microbiology**, v. 13, n. 1, e1908724, 2021. DOI: 10.1080/20002297.2021.1908724.

RAJASEKARAN, J. J. Oral microbiome: a review of its impact on oral and systemic health and the role of modern sequencing technologies. **Microorganisms**, v. 12, n. 9, art. 1797, 2024. DOI: 10.3390/microorganisms12091797.

RAZA, M., ABUD, D. G.; WANG, J. et al. Facilidade e praticidade da classificação de 2017 de doenças e condições periodontais: um estudo de registros eletrônicos de saúde odontológica. **BMC Oral Health**. v. 24, n. 621, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12903-024-04385-5>

RAY, R. R.; PATTNAIK, S. Biofilm architecture and dynamics of the oral ecosystem. **BioTechnologia**, v. 105, n. 4, p. 395–402, 19 dez. 2024. DOI: 10.5114/bta.2024.145259.

REGUEIRA-IGLESIAS, A.; et al. Critical review of 16S rRNA gene sequencing workflow in microbiome studies: from primer selection to advanced data analysis. **Microbiome/OMI (review)**, 2023. DOI: 10.1111/omi.12434.

ROMITO, G. A. et al. Burden and impact of periodontal diseases on oral health-related quality of life and systemic diseases and conditions: Latin America and the Caribbean Consensus 2024. **Critical Review Of Literature/Periodontics**. Braz. oral. res. 38 (suppl 1), Oct 2024 DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2024>.

ROSSOMANDO, E. F. The Influence of Miller's Chemo-Parasitic Theory on 20th Century Clinical Dentistry and Dental Research. **Dental Hypotheses**, v. 11, n. 2, p. 31–32, 2020. DOI: 10.4103/denthyp.denthyp_39_20.

SAHRMANNA, S.; AZEVEDO, D. C.; DILLEN, L. V. Diagnosis and treatment of movement system impairment syndromes. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. v. 21, n. 6, p. 391-399, 2017.

SHAPIRO, H.; GOLDENBERG, K.; RATINER, K.; ELINAV, E. Smoking-induced microbial dysbiosis in health and disease. **Clin Sci (Lond)**. 2022 Sep 30; v. 136, n. 18, p. 1371-1387. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36156126/> Acesso em: 04 out. 2025.

SEDGHI, L. M.; et al. **Periodontal disease**: the good, the bad, and the unknown. v. 11, art. 766944, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.766944.

SEVALIKAR, R. D. History and misconception of dental caries: the “tooth worm” belief and its debunking in modern scientific dentistry. **African Journal of Biological Sciences**, v. 6, n. 14, p. 213–223, 2024.

SPIELMAN, A. I.; FORRAI, J. History of dental caries. In: **Encyclopedia of the History of Dentistry**, v. 13, p. 422–424, 2023. DOI: 10.17107/encyclopedia.dentistry.2.

STØDLE, I. H.; SEN, A.; HØVIK, H. et al. Association between periodontitis stages and self-reported diseases in a Norwegian population: The HUNT study. **BMC Oral Health**, v. 23, art. 999, 2023. DOI:10.1186/s12903-023-03743-z

TALAPKO, J.; JUZBAŠIĆ, M.; MEŠTROVIĆ, T.; et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: From the **Oral Cavity to the Heart Valves**. **Microorganisms**, v. 12, n. 7, art. 1451, 2024. DOI: 10.3390/microorganisms12071451.

USUI, M.; MIYAGI, S.; YAMANAKA, R. et al. Measuring the Invisible: Microbial Diagnostics for Periodontitis — A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 20, art. 10172, 19 out. 2025. DOI:

10.3390/ijms262010172.

VAN DYKE, T. E. Host modulation therapy in periodontal disease: current status and future directions. **Periodontology** **2000**, v. 92, n. 1, p. 7–19, 2023. DOI: 10.1111/prd.12492.

WEBER, C.; DILTHY, A.; FINZER, P. The role of microbiome-host interactions in the development of Alzheimer's disease. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v.13, 01 June 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2023.1151021/full> Acesso em: 10 out. 2025.

YUE, Z.; FAN, Y.; SHAN, G.; SHEN, X. Oral microbiome contributions to metabolic syndrome pathogenesis, **Front. Microbiol.**, 07 August, v. 16, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2025.1630828/full> Acesso em: 08 out. 2025.

ZHANG, Y.; et al. Using next-generation sequencing to detect oral microbial changes following periodontal therapy: a systematic review. **Journal of Oral Microbiology**, 2020. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13405>

ZHANG, K; XIANG, Y.; PENG, Y.; TANG, F.; CAO, Y.; XING, Z.; LI, Y.; LIAO, X.; SUN, Y.; HE, Y.; YE, Q. Influence of Fluoride-Resistant *Streptococcus mutans* Within Antagonistic Dual-Species Biofilms Under Fluoride *In Vitro*. **Front Cell Infect Microbiol.** 2022 Feb 28; n. 12, p. 801569. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295758/> Acesso em: 08 out. 2025.

ZHANG, K. *et al.* Epidemiological trends and incidence prediction of periodontal disease at the global level: an analysis based on Global Burden of Disease data. **Frontiers in Dental Medicine**, v. 4, 1643049, 2025 DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2025.1643049>