

MICROORGANISMOS HABITANTES DA CAVIDADE ORAL E SUA RELAÇÃO COM PATOLOGIAS ORAIS E SISTÊMICAS: REVISÃO DE LITERATURA

Victória Escóssia Germano^I
Cindhi Mayra Rodrigues Xavier^{II}
Mariana de Moraes Silva Jales^{III}
Tereza Vitória de Góis Albuquerque^{IV}
Emanuelle Louyde Ferreira de Lima^{V*}
Louise Helena Ribeiro^{VI}

RESUMO

A microbiota oral é composta por uma grande variedade de microrganismos, entre estes várias espécies de bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários, que frequentemente podem atuar como agentes benéficos, prevenindo a colonização da cavidade oral por microrganismos patogênicos. Contudo, algumas espécies agem como patógenos oportunistas e, em determinadas condições, podem causar doenças. O objetivo desta revisão de literatura é evidenciar a composição da microbiota da cavidade oral humana e a relação entre microrganismos que a compõem. Foram selecionados artigos científicos publicados entre 2004 e 2017, em inglês e português, obtidos através de busca nos bancos de dados ScienceDirect e PubMed, utilizando os termos “oral microorganisms”, “oral microbiota”, “oral diseases” e “opportunistic pathogen” combinados entre si. Como critério de inclusão, foram incluídos artigos que abordassem microrganismos presentes na cavidade oral, com ênfase em bactérias e fungos, e doenças locais ou sistêmicas causadas pelos mesmos e foram excluídos aqueles artigos com metodologia frágil ou insuficiente. Foi possível concluir que a microbiota oral não é homogênea em todas as regiões da boca o que torna o ambiente bucal extremamente peculiar. Os microrganismos que compõem a microbiota oral são diversos, sendo eles microrganismos aeróbios obrigatórios, anaeróbios obrigatórios, anaeróbios facultativos, microaerófilos e capnófilos e que o equilíbrio da flora endógena da cavidade bucal é um fator determinante para a manutenção da saúde do indivíduo com um todo.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota. Infecções Oportunistas. Doenças da Boca.

Discente de Odontologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró^I
Discente de Odontologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró^{II}
Discente de Odontologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró^{III}
Discente de Odontologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró^{IV}
Mestra. Docente da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN). Endereço: R.
Antônia Gertrudes dos Santos Gomes, 85, Abolição IV, Mossoró/RN – CEP: 59617-260. Telefone: 84 9 98043315.
E-mail: emanuellelouyde@facenemossoro.com.br^{V*}
Mestra. Docente da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró^{VI}

INTRODUÇÃO

A microbiota consiste em uma comunidade de microrganismos comensais ou patogênicos que habitam nosso corpo. Após o nascimento, somos expostos a uma enorme variedade de microrganismos que passam a colonizar principalmente a pele, o intestino e a cavidade oral, estabelecendo uma relação de simbiose com o nosso próprio organismo.¹

O número de seres procarióticos que habitam o corpo humano chega a ser quase 10 vezes maior do que o número de células do próprio indivíduo, e a boca é o segundo local de maior concentração desses organismos, ficando atrás somente do intestino. A microbiota humana normal tem uma importância significativa nos processos de saúde e doença, atuando na defesa do organismo contra patógenos, na digestão, síntese de vitaminas, metabolismo de fármacos, desenvolvimento e maturação do sistema nervoso e regulação da imunidade.^{1,2}

A microbiota oral é composta por uma grande variedade de microrganismos, entre

eles várias espécies de bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários, que na maioria das vezes são comensais, não causando prejuízos ao organismo do hospedeiro. Esses seres podem inclusive, prevenir a colonização da cavidade oral por outros microrganismos potencialmente patogênicos.^{3,4}

Alguns microrganismos comensais, que normalmente fazem parte da microbiota oral, podem provocar patologias quando ocorrem alterações na composição e tamanho das populações microbianas, devido a mudanças nas condições ambientais ou diminuição da imunidade do hospedeiro.³

O objetivo desta revisão de literatura é relatar o papel da flora endógena normal da cavidade oral, enfatizando a ação de bactérias e fungos como patógenos oportunistas causadores de doenças locais ou sistêmicas. Estes conhecimentos são imprescindíveis para compreender a intensificação da ação da microbiota normal, e como todo o organismo do hospedeiro pode ser afetado nestes casos.

METODOLOGIA

Para esta revisão de literatura foram selecionados artigos científicos em inglês e português publicados entre 2004 e 2017, obtidos através das bases de dados ScienceDirect e PubMed. Foram utilizados durante a busca os termos “oral microorganisms”, “oral microbiota”, “oral diseases” e “opportunistic pathogen” combinados entre si.

Os critérios de inclusão para os trabalhos encontrados foram a abordagem dos microrganismos presentes na cavidade oral, com ênfase em bactérias e fungos, e doenças locais ou sistêmicas causadas por patógenos oportu-

nistas da microbiota oral. Foram excluídos artigos que tratavam especificamente dos vírus e sua interação com a microbiota oral, além disso foram excluídos aqueles artigos considerados de metodologia frágil, com poucas informações sobre a coleta de dados e que não nos demonstraram forte evidência científica.

As informações obtidas foram analisadas pelos autores e organizadas em tópicos sobre os microrganismos comensais da cavidade oral, os patógenos oportunistas e as doenças por eles causadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A microbiota oral não é homogênea em todas as regiões da boca, podendo incluir microrganismos aeróbios obrigatórios, anaeróbios obrigatórios, anaeróbios facultativos, microaerófilos e capnófilos, distribuídos nas áreas específicas onde seu desenvolvimento é mais favorável. Sendo assim, as microbiotas supragengival, subgengival, lingual, presentes na superfície mucosa, dental e palatina diferem em relação a sua composição, apresentando os microrganismos que melhor se adaptam em cada região da boca.^{3,5}

Além de biofilmes, a microbiota oral também inclui bactérias intracelulares que estão presentes em células dos epitélios gengival e bucal. Algumas dessas bactérias oportunistas, como a *Porphyromonas gingivalis*, são encontradas nos epitélios saudáveis e podem, em determinadas condições, causar doenças.³

Os microrganismos que compõem a microbiota oral mantêm complexas interações entre si. Alguns microrganismos atuam como agonistas e favorecem o desenvolvimento de outros.⁶ Outras bactérias agem como antagonistas e produzem substâncias que matam outros microrganismos.³

Bactérias e Fungos

Estima-se que sejam reconhecidas mais de 750 espécies de bactérias presentes na cavidade oral, embora o número preciso de microrganismos seja ainda maior. A identificação dessas espécies é prejudicada pelo fato de que muitas delas não são cultiváveis em laboratórios nos dias atuais e por apresentarem semelhanças genéticas que dificultam seu reconhecimento.^{3,4} Estima-se que 50% das bactérias orais humanas ainda não tenham sido cultivadas.⁷

A composição da microbiota oral é

única em cada indivíduo, mas de modo geral, os filos de bactérias predominantes são Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Fusobacteria. Enquanto que os gêneros de bactérias de maior prevalência em uma boca saudável são *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Neisseria*, *Haemophilis*, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, and *Propionibacterium*.^{4,8}

Os fungos presentes na cavidade oral, embora em quantidade reduzida, desempenham um papel significativo na manutenção do equilíbrio da microbiota, através de sua interação com outros microrganismos. Na cavidade oral podem ser identificados fungos dos gêneros *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Fusarium*, e *Cryptococcus*.⁹ Fungos do gênero *Pichia*, atuam como antagonistas, tanto da *Candida*, como também de *Aspergillus* e *Fusarium*.¹⁰

Arqueas e Protozoários

As arqueas encontradas na cavidade oral, estão presentes em número reduzido e são microrganismos anaeróbios obrigatórios e metanogênicos. Embora estejam mais relacionadas com condições de infecção endodôntica e periodontite, podem ser encontradas na boca de indivíduos saudáveis. Entre as espécies de arqueas que podem compor a microbiota oral estão *Methanobrevibacter oralis*, *Methanobacterium curvum/congolese* e *Methanosarcina mazeii*.¹¹

Os protozoários não são comumente encontrados na microbiota oral. As espécies mais frequentes são comensais e incluem a *Entamoeba gingivalis* e a *Trichomonas tenax*. Ocasionalmente, protozoários flagelados do

gênero *Leishmania*, causadores da leishmaniose, podem atingir a mucosa oral e provocar lesões.⁴

Microrganismos potencialmente patogênicos da cavidade oral e doenças associadas

A microbiota oral é essencial para a manutenção da saúde do organismo de um indivíduo como um todo.³ Isto porque, enquanto essa microbiota permanece em estado de equilíbrio, os microrganismos residentes estão em estado de simbiose com organismo hospedeiro. Quando há alteração na variedade, ou na proporção populacional dessas espécies, ocorre uma disbiose, o que favorece a ocorrência de doenças.¹²

Tanto os microrganismos patogênicos, quanto os comensais, formam biofilmes complexos nas superfícies dos dentes, gengiva e língua. Em 80% dos casos, esses agregados biológicos são iniciados por bactérias *Streptococcus*. A quantidade de biofilmes e sua composição variam de acordo com fatores ambientais, como composição da saliva e condições de higiene bucal.^{2,3}

A saliva exerce um importante papel na organização do biofilme, uma vez que nela estão contidas substâncias antimicrobianas, bem como nutrientes que são necessários ao desenvolvimento dos microrganismos da cavidade oral.¹³ A higiene bucal deficiente, agravada pela presença de fatores retentivos de biofilme, por sua vez, pode afetar a composição da microbiota oral, favorecendo a formação e manutenção de biofilmes que levam ao desenvolvimento de doenças, tais como a cárie e periodontite.^{2,4}

Microrganismos que habitam a cavidade oral estão associados ao surgimento de doenças orais comuns^{3,13} além de terem comprovada associação com surgimento de doenças sistêmicas como diabetes, problemas cardiovasculares e parto prematuro.¹⁵

Importante ressaltar que podem ocorrer também infecções oportunistas, comumente causada por agentes patogênicos exógenos, ou pela flora residente do hospedeiro com imunidade debilitada.⁷

Doenças locais da cavidade oral associadas a bactérias e fungos

A grande maioria das doenças bucais são todas polimicrobianas, ou seja, são causadas por várias espécies de microrganismos.¹³

As lesões de cárie estão bastante associadas com o *Streptococcus mutans*, que é considerado o principal agente envolvido no desenvolvimento das cáries. No entanto, estudos mostram que outras espécies dos gêneros *Lactobacilos*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* e *Scardovia* também podem atuar na sua formação.^{16,17}

É salutar ressaltar que, por mais que a cárie tenha como etiologia a presença de alguns microrganismos, ela é uma doença multifatorial e somente a presença das diferentes espécies de microrganismos não serão capazes de desencadear o processo de desmineralização que irá culminar na cárie. Assim, ela não é considerada uma doença transmissível, pois o indivíduo além de entrar em contato com o microrganismo, tem que estar exposto a outros fatores como, por exemplo, má higiene oral e consumo excessivo de açúcar, para que desenvolva as lesões.¹⁸

A lesão cariada pode evoluir para infecções endodônticas⁸ e bactérias dos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* e *Synergistetes* são as que estão mais presentes nestes casos, classificando-se em bactérias anaeróbias, como as do filo *Fusobacteria*, mais comumente identificadas em abscessos apicais.¹⁹

Outras doenças muito comuns na cavidade oral são as periodontopatias, con-

siderados distúrbios inflamatórios causados principalmente pelo acúmulo de biofilme nas regiões supragengival e subgengival. Nessas áreas, tanto em indivíduos saudáveis quanto nos que apresentam doença periodontal, há predomínio de *Prevotella intermedia*, *Bacteroides spp.* e *Fusobacterium nucleatum*.²⁰ Nos pacientes que têm doença periodontal, o acúmulo de biofilme leva a uma diminuição das concentrações de oxigênio na região dos sulcos gengivais, o que contribui para o desenvolvimento de condições adequadas para o crescimento de microrganismos anaeróbios e capnofílicos.²¹ São eles, principalmente, a *Porphyromonas gingivalis* e a *Porphyromonas intermedia* que produzem toxinas desencadeantes de uma reação inflamatória nos tecidos adjacentes.^{22,23}

Não só doenças comuns são causadas por bactérias. A actinomicose é uma doença bastante rara e desencadeada pelas bactérias do gênero *Actinomyces*. Esse gênero inclui espécies que também fazem parte da microbiota endógena normal do hospedeiro. Contudo, em casos de imunossupressão, elas podem apresentar características patogênicas. Dentre os agentes etiológicos, a espécie *Actinomyces israelii* é mais citada, porém já se tem descrito muitas outras, como: *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus* e *A. meyeri*.²⁴

A estomatite aftosa oral, considerada uma doença crônica que acomete a mucosa jugal do indivíduo, através de lesões ulcerosas, tem etiologia bastante diversificada e também possui associação com microrganismos, nesse caso, o *Streptococcus viridans* e da *Helicobacter pylori*.²³

A osteomielite é uma inflamação óssea que pode ser causada por várias bactérias como, por exemplo, as *Actinomyces spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pneumococcus spp.*, *E. coli*, *S. tify* e, principalmente, *Staphylococcus aureus*,⁷ referenciadas na literatura sobre o tema.

Além das doenças na cavidade oral já citadas, pode-se nomear ainda a mucosite oral, oriunda de bactérias gram-negativas; o eritema linear gengival, que também pode ser causado por fungos; a periodontite ulcerativa necrosante, gengivite ulcerativa necrosante, angiomatose bacilar e celulites pela ação de bactérias.^{7,24}

Além de bactérias, as doenças periodontais também têm sido correlacionadas com a ação de fungos, arqueas metanogênicas, protozoários e alguns vírus.²⁵ *Candida albicans* é a espécie de fungo mais comum na cavidade oral e tem a capacidade de produzir biofilmes sólidos, extremamente resistentes, podendo em seguida provocar infecção.³

Esse microrganismo não causa doença no hospedeiro saudável, mas pode provocar, em indivíduos imunossuprimidos, três apresentações distintas: pseudomembranosa, a eritematosa e a queilite angular.²⁴

Doenças sistêmicas associadas a patógenos da cavidade oral

Microrganismos podem adentrar na corrente sanguínea, quando a mucosa oral é danificada por traumas, ou procedimentos cirúrgicos, ou devido a doenças periodontais. A disseminação de patógenos oportunistas orais pelo corpo pode causar problemas sistêmicos, como infecções respiratórias, cerebrais e cardíacas. Pesquisas sugerem que há uma relação entre higiene oral deficiente e doenças periodontais, com maior incidência de endocardite bacteriana.²⁶

Evidências sugerem que a microbiota oral também pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de infecções nosocomiais (*Staphylococcus aureus*), e câncer oral, esofágico (*Fusobacterium nucleatum*) ou pancreático (*Porphyromonas gingivalis*), pela entrada de microrganismos na corrente sanguínea, onde eles podem atin-

gir outros órgãos.²⁷ Foram constatados que pacientes com má higiene oral, doença periodontal ou perdas dentárias apresentam maiores chances de apresentarem esse tipo de patologia.²⁸

Problemas gestacionais, como parto prematuro, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, baixo peso neonatal e sepse neonatal são condições que também podem ser relacionadas com microrganismos orais e as toxinas produzidas por eles.²⁹ Estudos mostram uma associação entre a ocorrência de complicações gestacionais e a presença de espécies específicas da microbiota oral no líquido amniótico, como *Streptococcus spp.* e *Fusobacterium*

nucleatum, sendo essa última a de maior prevalência nos tecidos placentários e fetais.³⁰

Indivíduos com doença periodontal apresentam um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares.³⁰ Vários microrganismos da cavidade oral, como *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* e *Neisseria spp.*, foram identificados colonizando placas ateroscleróticas.³² Bactérias presentes na cavidade oral também são um dos principais agentes causadores de infecção nosocomial e desenvolvimento de pneumonia em paciente internados em unidades de terapia intensiva.²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota oral é formada por diversos microrganismos comensais e patógenos oportunistas. Normalmente, esses seres microscópicos não causam prejuízos ao hospedeiro. Entretanto, sob determinadas condições de disbiose ou imunossupressão, eles podem se tornar agentes etiológicos de doen-

ças orais e sistêmicas. As principais patologias causadas por esses microrganismos são a cárie, periodontite, candidíase e endocardite bacteriana. Sendo assim, o equilíbrio da flora endógena da cavidade bucal é um fator determinante para a manutenção da saúde do indivíduo com um todo.

INHABITANTS MICROORGANISMS OF ORAL CAVITY AND ITS RELATIONSHIP WITH ORAL AND SYSTEMIC PATHOLOGIES: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The oral microbiota is made by a variety of microorganisms, among these various species of bacteria, fungi, viruses, and protozoa, which are often, act as beneficial agents, preventing a colonization of the oral cavity by pathogenic microorganisms. However, some species act as opportunistic pathogens and, under certain conditions, can cause disease. The objective of this literature review is to highlight the microbiota composition of the human oral cavity and the relationship between the microorganisms that compose the oral microbiota. Scientific papers published in English and Portuguese between 2004 and 2017 were included by searching the online database ScienceDirect and PubMed using the terms “oral microorganisms”, “oral microbiota”, “oral diseases” and “opportunistic pathogen” combined. As an inclusion criteria were included articles about microorganisms present in the oral cavity with emphasis on bacteria and fungi and local or systemic diseases caused by them and excluded articles with a fragile or insufficient methodology. After reading the articles, it was observed that the oral microbiota is not homogeneous in all regions of the mouth which makes the oral environment extremely peculiar. We concluded that the microorganisms that compose the oral microbiota are diverse, being obligatory aerobic, obligate anaerobes, facultative anaerobes, microaerophiles, and capnophiles microorganisms and that the balance of the endogenous flora of the oral cavity is a determining factor for the maintenance of the health of the individual as a whole.

KEYWORDS: Microbiota. Opportunistic Infections. Mouth Diseases.

REFERENCES

1. Thomas S, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res.* 2017; 77(8):1783-1812.
2. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Med Clín.* 2017; 149 (7): 305-309.
3. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biol.* 2009; 28(8): 405-411.
4. Sampaio-Maia B, et al. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol.* 2016; 97: 171-210.
5. Paster BJ, et al. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000.* 2006; 42(1): 80-87.
6. Jakubovics NS, et al. Role of hydrogen peroxide in competition and cooperation between *Streptococcus gordonii* and *Actinomyces naeslundii*. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008; 66(3): 637-644.
7. Sedghizadeh PP, Mahabady S, Allen CM.

- Opportunistic Oral Infections. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(2): 389-400.
8. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol.* 2005; 13(12): 589-595.
9. Ghannoum MA, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog.* 2010; 6(1): 1-8.
10. Mukherjee PK, et al. Oral Mycobiome Analysis of HIV-Infected Patients: Identification of *Pichia* as an Antagonist of Opportunistic Fungi. *PLoS Pathog.* 2014; 10(3): 1-17.
11. Matarazzo F, et al. Diversity and quantitative analysis of Archaea in aggressive periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(7): 621-627.
12. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(4): 260-270.
13. Marsh PD, et al. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontology* 2000. dez. 2015; 70 (1): 80-92.
14. Duran-Pinedo AE, Frias-Lopez J. Beyond microbial community composition: functional activities of the oral microbiome in health and disease. *Microb Infect.* 2015;17(7): 505-516.
15. Seymour GJ, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(4): 3-10.
16. Takahashi N, Nyvad B. Caries Ecology Revisited: Microbial Dynamics and the Caries Process. *Caries Res.* 2008; 42 (6):409-418.
17. Tanner ACR, et al. Cultivable Anaerobic Microbiota of Severe Early Childhood Caries. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(4): 1464-1474.
18. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol.* 2015; 23(2): 76-82.
19. Yun KH, et al. Analysis of bacterial community profiles of endodontically infected primary teeth using pyrosequencing. *Int J Paediatr Dent.* 2016; 27(1):56-65.
20. Bagg J, et al. *Essentials of Microbiology for Dental Students.* 2. ed. il. Oxford: Oxford University Press; 2006.
21. Rudiger SG, et al. Dental biofilms at healthy and inflamed gingival margins. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(6): 524-530.
22. Carneiro GGVS, et al. Actinomicose cervicofacial: relato de caso clínico. *Rev Cir Traumatol buco-maxilo-fac.* 2010; 10(1): 21-26.
23. Fraiha PM, Bittencourt PG, Celestino LR. Estomatite aftosa recorrente: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(4):571-578.
24. Sanjar F, et al. Otolaryngologic manifestations in HIV disease: clinical aspects and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011; 77(3):391-400.
25. Bonner M, et al. Detection of the amoeba *Entamoeba gingivalis* in periodontal pockets. *Parasite.* 2014; 21(30): 1-9.
26. Lockhart PB, et al. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation.* 2008; 117(24):3118-3125.
27. Yu G, et al. Association between Upper Digestive Tract Microbiota and Cancer-Predis-

posing States in the Esophagus and Stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(5): 735-741.

28. Ahn J, et al. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(3):399-404.

29. Han YW, Wang X. Mobile Microbiome. *J Dental Research.* 2013; 92(6):485-491.

30. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association be-

tween amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG: Int J Gynaecol Obste.* 2002; 109(5): 527-533.

31. Kholly KEI, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(6): 315-321.

32. Figuero E, et al. Detection of Periodontal Bacteria in Atheromatous Plaque by Nested Polymerase Chain Reaction. *J Periodontol.* 2011; 82(10):1469-1477.