



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

RELAÇÃO ENTRE A DIVERSIDADE DA MICROBIOTA ORAL E DOENÇA DE CROHN: REVISÃO INTEGRATIVA

[The relation between oral microbiota diversity and Crohn's disease: an integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Abigael Amsellem

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Outubro 2024

RELAÇÃO ENTRE A DIVERSIDADE DA MICROBIOTA ORAL E DOENÇA DE CROHN: REVISÃO INTEGRATIVA

[The relation between oral microbiota diversity and Crohn's disease: an integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Abigael Amsellem

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Outubro 2024

À ma mère Guila

À mon petit frère Sarel

À mes grands-parents Lizette et Mimoun

À ma tante Hedvi

À mes oncles

À mes amis

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar os meus mais sinceros agradecimentos à minha professora Maria João Coelho, que tive a sorte de conhecer logo que cheguei ao Porto. O seu inestimável apoio, a sua disponibilidade e os seus esclarecidos conselhos foram essenciais para a realização desta tese. A sua orientação carinhosa e o seu empenho constante para comigo permitiram-me atingir este objetivo, e por isso estarei sempre grata.

Gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento à Universidade Fernando Pessoa por me ter dado a oportunidade de realizar o meu sonho de me tornar médica dentista. Graças à qualidade do ensino, aos recursos disponibilizados e ao empenho de toda a equipa académica, pude adquirir as competências e os conhecimentos necessários para ingressar nesta profissão. Esta instituição tem sido muito mais do que um local de aprendizagem, tem-me acompanhado ao longo do meu desenvolvimento pessoal e profissional. Sinto-me honrada e grata por ter feito parte desta comunidade.

Je souhaite dédier ce travail à ma mère, dont les sacrifices et l'amour inconditionnel ont été la clé de ma réussite. Tu as toujours été là pour moi, dans chaque étape de ma vie, m'accompagnant avec une force et une générosité sans limites. Sans toi, je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Ta foi en moi, ton soutien indéfectible et ton dévouement constant m'ont permis de surmonter chaque obstacle et d'atteindre mes objectifs. Merci, maman, pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi. Ce succès est aussi le tien. Tu es la source de ma réussite et pour cela je ne te remercierai jamais assez

Je tiens à remercier du fond du cœur mon frère Sarel, qui a toujours cru en moi même dans les moments où j'en doutais. Ton soutien constant, ta capacité à être là pour moi quand rien n'allait et ton talent pour me faire rire ou m'embêter quand j'en avais le plus besoin, ont été inestimables tout au long de ce parcours. Tu as été une présence essentielle, et ton amour et ta confiance m'ont porté plus que tu ne peux l'imaginer. Je t'aime d'un amour inconditionnel, et cette réussite, je la dois aussi à toi.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude à ma tante Hedvi, la petite sœur de ma mère, mais aussi la grande sœur que je n'ai jamais eue. Ton déménagement à Lisbonne a été un véritable cadeau, car il m'a permis de réaliser à quel point j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie. Ta présence a été précieuse, tu m'as fait grandir, tu as toujours été là pour moi, et je ne pourrais imaginer une meilleure personne à mes côtés. Je te promets de

veiller sur tes enfants, qui sont comme mes petits frères et sœurs, de la même manière que tu t'es occupée de moi avec tant de soin et d'amour. T'avoir dans ma vie est, sans aucun doute, l'une des meilleures choses qui me soient arrivées. Merci pour tout.

Je ne peux rédiger ces remerciements sans adresser un mot à mes grands-parents, Lizette et Mimoun. Vous avoir si près de moi, dans le même immeuble, est un véritable cadeau. Vous m'avez fait grandir, vous m'avez tout appris, et vous m'avez offert un amour inconditionnel, celui qui réchauffe le cœur et donne des ailes. Les fous rires partagés, les innombrables moments de bonheur passés à vos côtés sont des trésors qu'il est impossible de décrire, car il faut les vivre pour les comprendre. Je souhaite à chacun d'avoir des grands-parents comme vous. Voir vos sourires et vous rendre fiers est la chose la plus précieuse à mes yeux. Je vous aime pour la vie.

Un immense merci à toute la famille Mareli, sans qui je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Votre soutien indéfectible m'a porté dans les moments les plus difficiles, et pour cela, je ne saurais jamais vous remercier assez. Votre présence à mes côtés a été inestimable, et je vous en serai toujours reconnaissante. Je vous aime du fond du cœur.

À ma colocataire des cinq dernières années, Yarah, qui est devenue bien plus qu'une amie : ma sœur. Tu as toujours été là, que ça aille bien ou mal, et je ne pourrais imaginer avoir traversé ces années sans toi. Maintenant, Porto, c'est fini, mais je sais que le meilleur est encore à venir. Rentrer à la maison et ne plus t'y voir, ne plus partager nos debriefs du soir sur le canapé me rend triste, mais notre lien est unique, et je sais qu'il restera intact, peu importe où la vie nous mène. Merci pour tous ces moments inoubliables. Je t'aime et je sais que ce n'est que le début de belles aventures ensemble.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à mon meilleur ami et binôme de clinique, Sacha. Sans toi, ces deux dernières années n'auraient jamais été les mêmes. Nous avons formé une équipe parfaite pour gérer nos patients, et ta patience, ta présence constante, et ton soutien ont été essentiels, que ce soit dans les moments difficiles ou les bons. Merci d'avoir toujours été là.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes amis, sans qui ces cinq années à Porto n'auraient jamais été les mêmes. Nous avons grandi ensemble, évolué et partagé tant de moments inoubliables. Cette aventure incroyable touche à sa fin, mais je suis convaincue que le meilleur reste à venir. Vous n'êtes plus simplement des amis, vous êtes devenus ma deuxième famille, et pour cela, je vous aime pour la vie. Merci pour tout ce que nous

avons vécu ensemble et pour ce lien unique qui nous unit.

RESUMO

A doença de Crohn é uma condição multifatorial cuja causa exata permanece desconhecida. Caracteriza-se por períodos de atividade que alternam com remissões, afetando principalmente a porção terminal do íleo e o início do cólon. Pode causar complicações tanto intestinais quanto extra-intestinais. Entre estas últimas, destacam-se as manifestações na cavidade oral, que podem ocorrer antes ou depois do diagnóstico da doença de Crohn. O diagnóstico deve ser realizado por um gastroenterologista, que se baseará numa história clínica detalhada, num exame físico minucioso e em vários exames complementares. Estes incluem a colonoscopia, exames de imagem, análises laboratoriais e histopatologia. O cirurgião-dentista também desempenha um papel crucial na detecção, prevenção e tratamento das manifestações orais da doença de Crohn. Pode ser um elemento fundamental no diagnóstico precoce, especialmente quando os primeiros sintomas aparecem na cavidade oral. Além disso, o dentista contribui com informações e conselhos ao paciente, visando melhorar a sua qualidade de vida. A doença de Crohn manifesta-se através de uma ampla gama de sintomas, que variam de pessoa para pessoa, exigindo assim uma abordagem personalizada e multidisciplinar. Entre as manifestações orais mais comuns associadas à doença de Crohn estão a estomatite aftosa, as úlceras profundas e lineares, a mucogengivite, o aspeto de empedrado (cobblestoning), a queilite granulomatosa e as lesões polipóides. Estas manifestações devem ser observadas e diagnosticadas cuidadosamente pelo cirurgião-dentista, permitindo assim um diagnóstico precoce e um tratamento adequado e atempado. A relação entre a diversidade da microbiota oral e as doenças sistémicas, em particular a doença de Crohn, representa um campo de investigação emergente e promissor que destaca a interconexão entre a saúde oral e o bem-estar geral do organismo. A microbiota oral, composta por uma grande variedade de bactérias, vírus, fungos e outros micro-organismos, forma um ecossistema complexo e essencial, desempenhando um papel fundamental na manutenção da homeostase oral e sistémica. A diversidade deste ecossistema é crucial, pois garante resiliência e estabilidade, fatores importantes para evitar a disbiose, que pode levar a doenças locais e sistémicas. Os resultados desta pesquisa revelam uma alteração significativa da microbiota oral em pacientes com doença de Crohn, caracterizada por uma redução na diversidade microbiana e uma predominância de certas estirpes patogénicas. Esta disbiose, associada a distúrbios inflamatórios e imunológicos sistémicos comuns na doença de Crohn, evidencia uma relação bidirecional entre a inflamação intestinal e as alterações na microbiota oral. Por outras palavras, a inflamação crónica e sistémica característica da doença de Crohn parece influenciar diretamente a composição da microbiota oral, criando um ambiente favorável ao desenvolvimento de doenças periodontais e outras infeções orais. Além disso, o oposto também parece ser verdadeiro: a disbiose oral pode influenciar negativamente a microbiota intestinal através da circulação sistémica, agravando a inflamação e intensificando os sintomas da doença de Crohn. Esta hipótese sugere novas perspetivas para o tratamento preventivo e curativo das condições orais em pacientes com doenças inflamatórias intestinais crónicas. Uma abordagem terapêutica integrada, que leve em conta a saúde oral, pode desempenhar um papel crucial na gestão global da doença de Crohn. Este estudo, portanto, destaca a importância de uma visão holística da saúde, na qual a componente oral não deve mais ser vista como um elemento isolado, mas como uma parte essencial do equilíbrio sistémico do corpo. O controlo da disbiose oral, particularmente através de intervenções direcionadas à microbiota, como o uso de probióticos ou a modulação da higiene oral, pode representar uma estratégia promissora para melhorar a qualidade de vida dos

pacientes com doença de Crohn e, possivelmente, outras doenças sistêmicas relacionadas a desequilíbrios na microbiota oral. Nesse contexto, torna-se fundamental incluir a dimensão oral no acompanhamento e tratamento de doenças sistêmicas, revelando uma interdependência ainda maior entre as diferentes disciplinas médicas.

Palavras-chave: “microbiota oral”, “doença de Crohn”, “doenças sistêmicas”, “manifestações orais da doença de Crohn”.

ABSTRACT

Crohn's disease is a multifactorial condition with an unknown exact cause. It is characterized by periods of activity alternating with remission, primarily affecting the terminal part of the ileum and the beginning of the colon. The disease can lead to both intestinal and extra-intestinal complications. Among these extra-intestinal complications, manifestations in the oral cavity are notable and can occur either before or after the diagnosis of Crohn's disease. The diagnosis should be made by a gastroenterologist, who will rely on a detailed medical history, a thorough physical examination, and various complementary tests. These include colonoscopy, imaging tests, laboratory analyses, and histopathology. The dentist also plays a crucial role in the detection, prevention, and treatment of oral manifestations of Crohn's disease. They can be essential in early diagnosis, especially when the first symptoms appear in the oral cavity. Additionally, the dentist provides information and guidance to the patient, aiming to improve their quality of life. Crohn's disease presents with a wide range of symptoms that vary from person to person, thus requiring a personalized and multidisciplinary approach. Common oral manifestations associated with Crohn's disease include aphthous stomatitis, deep and linear ulcers, mucogingivitis, cobblestoning, granulomatous cheilitis, and polypoid lesions. These manifestations should be carefully observed and diagnosed by the dentist, enabling early diagnosis and timely, appropriate treatment. The relationship between oral microbiota diversity and systemic diseases, particularly Crohn's disease, represents an emerging and promising field of research that highlights the interconnection between oral health and overall well-being. The oral microbiota, composed of a vast range of bacteria, viruses, fungi, and other microorganisms, forms a complex and essential ecosystem, playing a fundamental role in maintaining both oral and systemic homeostasis. The diversity of this ecosystem is crucial as it provides resilience and stability, important factors in preventing dysbiosis, which can lead to both local and systemic diseases. The findings of this research reveal a significant alteration in the oral microbiota of patients with Crohn's disease, characterized by a reduction in microbial diversity and an overrepresentation of certain pathogenic strains. This dysbiosis, linked to the systemic inflammatory and immune disorders common in Crohn's disease, underscores a bidirectional relationship between intestinal inflammation and alterations in the oral microbiota. In other words, the chronic and systemic inflammation characteristic of Crohn's disease appears to directly influence the composition of the oral microbiota, creating an environment conducive to periodontal diseases and other oral infections. Moreover, the reverse also seems to be true: oral dysbiosis could negatively impact intestinal microbiota through systemic circulation, worsening inflammation and intensifying Crohn's disease symptoms. This hypothesis suggests new perspectives for the preventive and curative treatment of oral conditions in patients with chronic inflammatory bowel diseases. An integrated therapeutic approach that takes oral health into account could play a crucial role in the overall management of Crohn's disease. Therefore, this study highlights the importance of a holistic view of health, where the oral component should no longer be seen as an isolated element, but as an essential part of the body's systemic balance. Controlling oral dysbiosis, particularly through targeted microbiota interventions, such as the use of probiotics or the modulation of oral hygiene, may represent a promising strategy to improve the quality of life of patients with Crohn's disease and potentially other systemic diseases related to oral microbiota imbalances. In this context, it becomes essential to include the oral dimension in the monitoring and treatment of systemic diseases, revealing an even greater interdependence among various

medical disciplines.

Keywords: “oral microbiota”, “Crohn's disease”, “systemic diseases”, “oral manifestations of Crohn's disease”.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1. Metodologia.....	3
2.2. Microbiota oral	5
2.3. A doença de Crohn	9
2.3.1. Etiologia	10
2.3.2. Manifestações clínicas.....	10
2.3.3. Diagnóstico.....	11
2.3.4. Manifestações orais da doença de Crohn	12
2.3.4.1. Lesões orais específicas.....	14
2.3.4.2. Lesões orais inespecíficas.....	17
2.3.5. Tratamento da doença de Crohn e das suas manifestações orais	20
2.3.5.1. Terapêutica farmacológica sistêmica.....	20
2.3.5.2. Tratamento das manifestações orais	21
2.4. Resultados.....	23
2.5. Discussão.....	31
3. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos	5
Figura 2 Alguns géneros bacterianos representativos de diferentes habitats dentro da cavidade oral humana	7
Figura 3 Lesões polipoides ou <i>mucosal tags</i>	14
Figura 4 Edema nodular oral ou <i>cobblestoning</i>	15
Figura 5 Mucogengivite	15
Figura 6 Lesão hiperplásica do lábio inferior, sulco buco-gengival	16
Figura 7 Edema recorrente dos lábios	16
Figura 8 Úlceras orais recorrentes ou estomatite aftosa.....	17
Figura 9 Queilite angular.....	18
Figura 10 Lesão hiperplásica do lábio inferior, sulco bucogengival.....	18
Figura 11 Pioestomatite vegetante.....	19

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Lista de bases de dados utilizadas, palavras-chave e número de artigos encontrados.....	3
Tabela 2 Critérios de inclusão e de exclusão	4
Tabela 3 Os seis principais filos e géneros da microbiota oral com alguns exemplos de géneros menos frequentes.....	8
Tabela 4 Dados extraídos dos estudos analisados	24

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DII	Doença Inflamatória Intestinal
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IL	Interleucina
IL-1β	Interleucina 1 Beta
IL-17	Interleucina 17
IL-6	Interleucina 6
INSERM	Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa Medica (do francês Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)
NOD2	Domínio de Oligomerização de Ligação de Nucleótidos Contendo 2 (do inglês Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2)
PCR	Proteína C-Reativa
rRNA	Ácido Ribonucleico Ribossômico
TAC	Tomografia Computorizada
TNFα	Fator de Necrose Tumoral Alfa

1. INTRODUÇÃO

A microbiota oral é um componente importante do microbioma humano. Compreende centenas a milhares de espécies diferentes. Está naturalmente presente na cavidade oral e desempenha um papel fundamental, uma vez que impede a invasão de bactérias externas que poderiam prejudicar a saúde sistémica (Zhang et al, 2018).

A microbiota oral, que se caracteriza pela sua diversidade e dinâmica, desempenha um papel decisivo no aparecimento de doenças. De facto, a interação coletiva das comunidades microbianas é crucial para poder manter o equilíbrio (homeostase) ou então promover a perturbação (disbiose) e, conseqüentemente influencia diretamente o estado de saúde ou doença (Lamont et al, 2018). Deste modo, a microbiota oral humana vem sendo investigada há algum tempo com o objetivo de promover o progresso no diagnóstico de doenças, auxiliar no seu tratamento e, por fim, desenvolver medicamentos personalizados (Jia et al, 2018).

Em 1891, o primeiro microbiologista oral Willoughby D. Miller propôs a teoria das infeções focais orais, sugerindo que as infeções microbianas na boca podem afetar outras partes do corpo e estar ligadas a várias doenças sistémicas (Peng et al, 2022). A doença de Crohn é uma doença sistémica que resulta de uma resposta imunológica anormal, que pode ser desencadeada por fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Por definição, a doença de Crohn é uma inflamação intestinal crónica, autoimune que, na maioria das vezes, progride para abscessos e fístulas, bem como para o estreitamento inflamatório do calibre do trato digestivo (estenoses). A doença de Crohn afeta principalmente o final do intestino delgado, o cólon, e a zona à volta do ânus, mas pode apresentar manifestações extraintestinais tais como a cavidade oral. Manifesta-se frequentemente em adolescentes ou jovens adultos e constitui um problema de saúde grave devido à sua frequência, duração e gravidade (Torres et al., 2017).

Neste estudo, iremos explorar a relação entre a diversidade da microbiota oral e a doença de Crohn. Mais especificamente, procuraremos compreender, com base em artigos científicos, como as alterações no ecossistema microbiano oral podem influenciar a etiologia e a evolução desta doença sistémica e que estratégias podem ser implementadas em Medicina Dentária para modular esta relação, de modo a melhorar o controle da doença. A nossa hipótese de trabalho baseia-se na ideia de que alterações na composição

e diversidade da microbiota oral podem ter repercussões à distância, nomeadamente através de mecanismos imunitários e inflamatórios, contribuindo assim para o aparecimento ou agravamento da doença de Crohn.

Este trabalho baseou-se, portanto, na seguinte questão de investigação:

Qual a relação entre a microbiota oral e a doença de Crohn?

Esta tese integrativa pretende não só enriquecer o nosso conhecimento científico sobre as interações entre a microbiota oral e a doença de Crohn, como também abrir novas perspectivas para abordagens terapêuticas inovadoras, integrando o controle da microbiota oral como um componente essencial no tratamento.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia

Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura, cuja pesquisa foi realizada de acordo com o seguinte plano metodológico:

- 1) Análise introdutória da literatura e definição da questão de investigação
- 2) Identificação de bases de dados científicos
- 3) Detalhes dos critérios de inclusão e exclusão
- 4) Precisão da linguagem e equações de busca booleanas
- 5) Seleção de artigos
- 6) Síntese e discussão dos dados provenientes da seleção dos artigos

Foram utilizadas várias bases de dados para seleção dos artigos científicos: PubMed Scopus, ScienceDirect e Google Scholar. A pesquisa foi efetuada através das seguintes palavras-chave: “oral microbiota”, “Crohn's disease”, “systemic diseases”, “oral manifestations of Crohn's disease”, com recurso aos operadores booleanos “AND” e “OR” (cf. Tabela 1).

Tabela 1

Lista de bases de dados utilizadas, palavras-chave e número de artigos encontrados.

Base de dados	Palavras de Pesquisa	Números de artigos
PubMed	“oral microbiota” AND “Crohn's disease” OR “oral manifestations of Crohn's disease”.OR “Crohn's disease”, AND “systemic diseases”	3208
ScienceDirect	“oral microbiota” AND “Crohn's disease” OR “oral manifestations of Crohn's disease”.OR “Crohn's disease”, AND “systemic diseases”	1404
Google Scholar	“oral microbiota” AND “Crohn's disease” OR “oral manifestations of Crohn's disease”.OR “Crohn's disease”, AND “systemic diseases”	23100

Foram determinados os seguintes critérios de exclusão e inclusão (cf. Tabela 2).

Tabela 2

Critérios de inclusão e de exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Artigos em idiomas: inglês, francês e português	Artigos que não estavam nos idiomas inglês, francês ou português
Data de publicação: artigos publicados nos últimos 20 anos (entre 2004 e 2024)	Data de publicação anterior a 2004
Obtenção de artigos em PDF completos e em “free full texto”	Artigos não recuperáveis em PDF em texto completo
Estudos que envolvem participantes humanos, tanto adultos como crianças.	Estudos em animais
Tipo de estudo: ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo e revisões sistemáticas/meta-análises.	Investigação centrada exclusivamente em temas não relacionados com a microbiota oral ou com doenças sistêmicas.

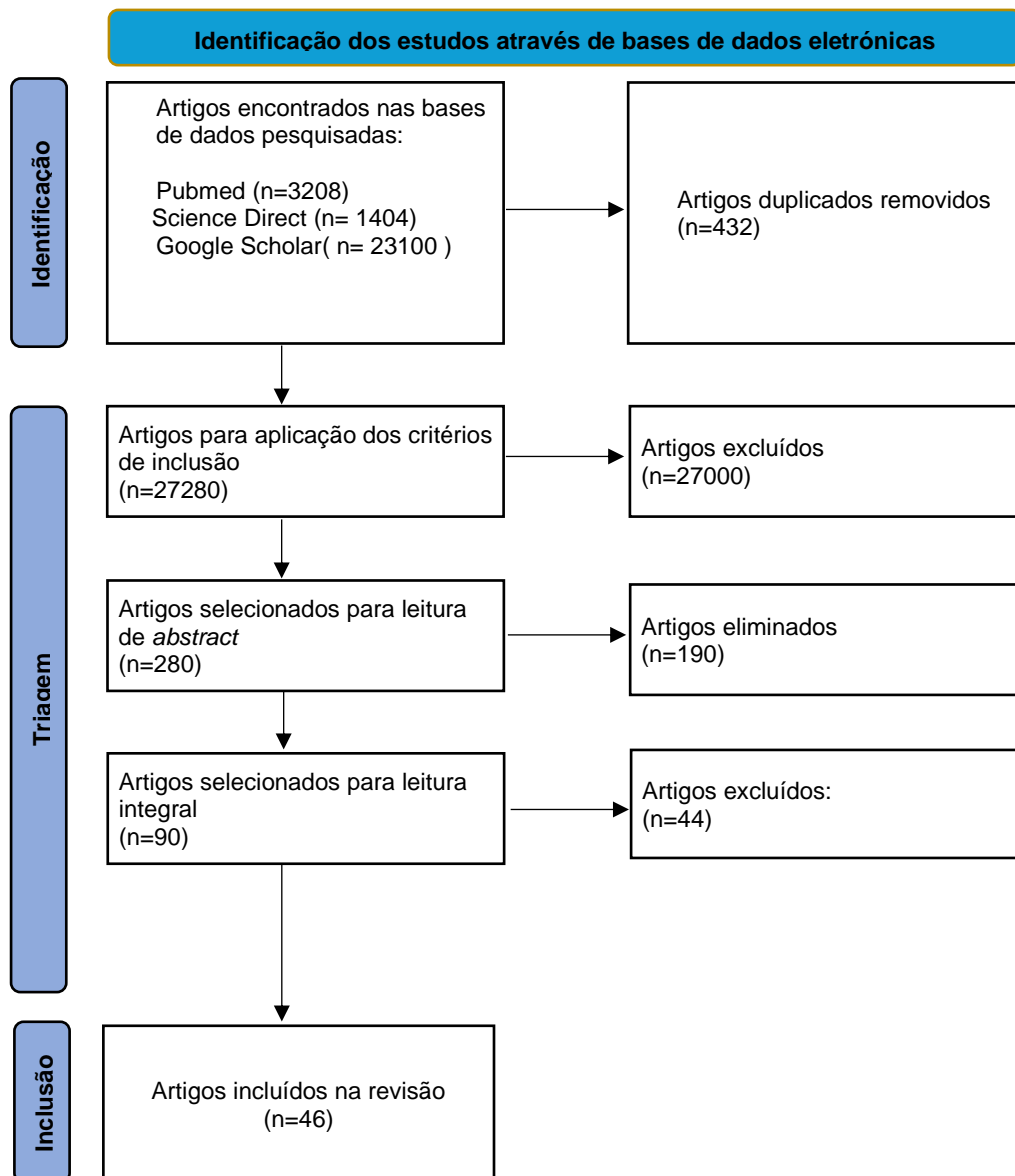
Os artigos foram selecionados seguindo diversos filtros, na seguinte ordem:

- 1) Aplicação de equações de busca booleanas;
- 2) Análise de títulos;
- 3) Análise de resumos;
- 4) Análise aprofundada do conteúdo do artigo.

Com base nisso, foram selecionados 46 artigos (Figura 1).

Figura 1

Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.



2.2. Microbiota oral

A microbiota oral refere-se aos microrganismos encontrados na boca humana. A microbiota oral humana é extremamente diversificada e possui uma ecologia complexa, composta por bactérias, fungos, protozoários, arqueia e vírus. Estas comunidades são altamente organizadas, influenciam as trocas metabólicas a nível local, resultando em vários microambientes na cavidade oral. Além disso, a microbiota oral interage com o sistema imunológico do hospedeiro humano, desempenhando um papel crucial não apenas na saúde oral, mas também na saúde sistêmica (Deo & Deshmukh, 2019).

A microbiota oral começa a formar-se desde os primeiros minutos de vida, com a exposição às microbiotas da pele, da vagina e da boca da mãe. As primeiras bactérias a instalar-se na boca são anaeróbias facultativas, nomeadamente dos géneros *Streptococcus* e *Actinomyces*, provenientes da microbiota materna (Romani Vestman et al., 2015). Posteriormente, bactérias anaeróbias estritas, como as pertencentes ao género *Veillonella* e do filo *Fusobacterium* (Al-Shehri et al., 2016), colonizam a cavidade oral. A composição e diversidade da microbiota oral varia entre indivíduos e locais na boca. Também é dinâmica e evolui com o hospedeiro em função de diversos fatores, tais como a diversificação alimentar, as variações hormonais (puberdade e menstruação), a toma de medicamentos, especialmente antibióticos, o uso de probióticos e a idade. Uma mudança significativa ocorre também durante a erupção dos dentes permanentes, criando um novo habitat para as bactérias e favorecendo o estabelecimento da microbiota periodontal (Rinninella et al., 2019).

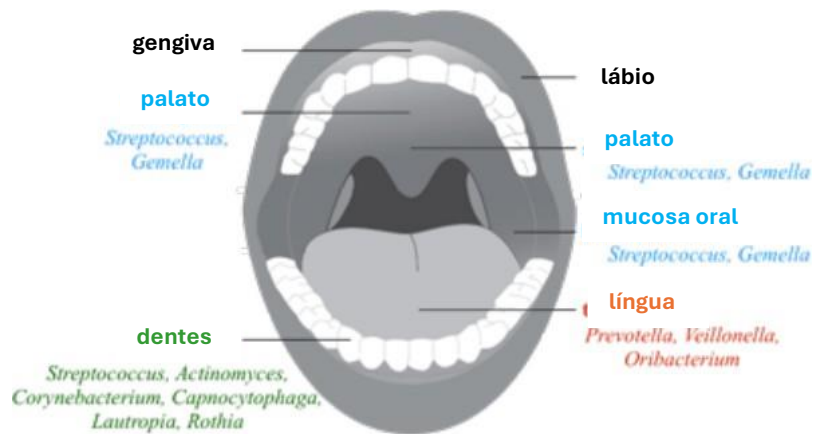
A maioria dos microrganismos que colonizam a cavidade oral são simbióticos, mantendo relações benéficas com o hospedeiro. Além de não causarem danos, as populações de microrganismos comensais ajudam a controlar as espécies patogénicas, impedindo que adiram às superfícies mucosas. As bactérias só se tornam patogénicas e causam infeções e doenças quando conseguem ultrapassar a barreira dos microrganismos (Deo & Deshmukh, 2019).

A microbiota oral é considerada a segunda mais complexa do corpo humano, depois da do cólon. Cerca de 700 espécies colonizam a cavidade oral, das quais a maioria são indígenas. A microflora oral inclui uma microbiota central, comum a todos, e uma microbiota variável, específica de cada pessoa em função do seu modo de vida e das suas características fisiológicas (Deo & Deshmukh, 2019). De acordo com a base de dados da microbiota oral humana, entre as espécies que compõem a microbiota oral, cerca de 54% foram cultivadas e identificadas, 14% foram cultivadas, mas ainda não foram reconhecidas e 32% são conhecidas apenas sob a forma de filótipos não cultivados (Zhang et al., 2018).

O ecossistema oral é de grande complexidade devido à diversidade dos seus nichos: a saliva, os tecidos moles como a mucosa e a língua, bem como as superfícies duras dos dentes. Cada superfície atrai comunidades microbianas distintas beneficiando de um ecossistema único que oferece condições e nutrientes favoráveis à sua colonização (cf. Figura 2) (Aas et al., 2005; Avila et al., 2009).

Figura 2

Alguns géneros bacterianos representativos de diferentes habitats dentro da cavidade oral humana



Adaptado de “The oral microbiota: A literature review for updating professionals in dentistry. Part I.” C. Barboza-Solís & L. A. Acuña-Amador (2020). ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences, 22(3), 59-68. (<https://doi.org/10.15517/IJDS.2020.39178>) Copyright 2020 dos autores.

As bactérias da microbiota oral dividem-se em seis filos distintos (cf. Tabela 3) Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Spirochaetes e Fusobacteria, totalizando mais de 600 táxons diferentes (Zhang et al., 2018).

Tabela 3

Os seis principais filos e gêneros da microbiota oral com alguns exemplos de gêneros menos frequentes

Filos principais	Gêneros principais	Gêneros secundários
Firmicutes	<i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Selenomonas</i> <i>Granulicatella</i> <i>Globicatella</i>	<i>Granulicatella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Eubacterium</i>
Actinobacteria	<i>Actinomyces</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Rothia</i>	<i>Propionibacterium</i>
Bacteroidetes	<i>Prevotella</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Porphyromonas</i>	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Neisseria</i> <i>Campylobacter</i> <i>Haemophilus</i> <i>Leptotrichia</i>	<i>Enterobacter</i>
Fusobacteria	<i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i>	<i>Sneathia</i>
Spirochaetes	<i>Treponema</i>	

Adaptado de “The oral microbiota: A literature review for updating professionals in dentistry. Part I.” C. Barboza-Solís & L. A. Acuña-Amador (2020). ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences, 22(3), 59-68. (<https://doi.org/10.15517/IJDS.2020.39178>) Copyright 2020 dos autores.

Estas bactérias podem ser classificadas em três categorias conforme a sua localização. Em primeiro lugar, temos as bactérias salivares. A saliva humana cria um ambiente fluido propício ao crescimento de muitas espécies bacterianas, principalmente aeróbias. A microbiota salivar é essencialmente constituída por uma mistura de microrganismos provenientes de todos os locais da cavidade oral banhados pela saliva (Krishnan et al, 2017).

Certas proteínas contidas na saliva podem depositar-se na superfície dos dentes e das membranas mucosas, favorecendo assim a adesão dos microrganismos. No entanto, outras proteínas salivares facilitam também a sua remoção, a sua aglutinação e a sua eliminação através da ingestão da saliva (Costalonga & Herzberg, 2014). Portanto, a saliva desempenha um papel essencial na formação e na manutenção do equilíbrio ecológico da microbiota oral residente. A saliva contribui para a formação da película salivar, que cobre os tecidos duros e moles da cavidade oral e determina assim a adesão e a colonização iniciais dos microrganismos. A saliva facilita a eliminação dos hidratos de carbono

alimentares e dos microrganismos da cavidade oral, mas também fornece nutrientes às bactérias através da degradação enzimática do amido e das proteínas alimentares, bem como pelas glicoproteínas salivares (Pedersen & Belstrøm, 2019).

Em segundo lugar, temos as bactérias das mucosas. São principalmente aeróbias, com exceção de uma população estável de bactérias anaeróbias na língua. E, por último, temos as bactérias não mucosas que colonizam as superfícies duras, como os dentes, os implantes dentários e as restaurações, podendo ser aeróbias ou anaeróbias facultativas (Rinninella et al., 2019).

Os desequilíbrios na microflora oral podem causar doenças orais e outras condições, como doenças autoimunes, cardiovasculares, diabetes, cancro e doenças neurodegenerativas. Assim, a microbiota oral é fundamental para manter o equilíbrio das comunidades microbianas humanas e a saúde do indivíduo. Além disso, ela influencia o surgimento e a progressão de diversas doenças localizadas e sistêmicas (Wang et al, 2022).

2.3. A doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença autoimune que afeta principalmente o trato gastrointestinal com inflamação granulomatosa transmural anormal (inflamação crónica que afeta de forma transmural, podendo ser persistente ou recorrente, comprometendo a mucosa, a parede intestinal, o mesentério e os gânglios linfáticos. Ela pode surgir de maneira descontínua em qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, embora ocorra mais frequentemente no intestino, em particular no íleo terminal, com ou sem envolvimento do cólon frequentemente levando ao desenvolvimento de estenoses, úlceras e/ou fístulas (Feuerstein & Chiefetz, 2017; Ranasinghe et al., 2024).

Esta doença pode afetar todos os grupos etários, mas afeta principalmente os jovens adultos com idades compreendidas entre os 16 e os 40 anos. Homens e mulheres são igualmente afetados, embora alguns estudos sugiram uma incidência ligeiramente superior nas mulheres. Em Portugal, tem-se observado um aumento da incidência desta patologia nos últimos anos, com uma prevalência estimada de 73 casos por 100.000 habitantes (CUF, 2020). Se não for tratada, a inflamação crónica pode levar a complicações incapacitantes. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem melhorar a qualidade de vida e os resultados dos doentes com doença de Crohn (Feuerstein

& Chiefetz, 2017).

2.3.1. Etiologia

A etiologia exata da doença inflamatória intestinal crónica (DII), na qual está incluída a doença de Crohn permanece desconhecida. A sua origem parece ser o resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais, uma predisposição genética e uma resposta imunitária específica do doente. As pessoas com um histórico familiar de DII correm um risco acrescido. Foram identificados mais de 170 genes ligados à DII, alguns dos quais são comuns à doença de Crohn e à retocolite hemorrágica (INSERM, 2017). O primeiro gene identificado foi o locus NOD2 no cromossoma 16. As mutações homozigóticas no NOD2 aumentam o risco de desenvolver a doença de Crohn em 20-40 vezes, enquanto as mutações heterozigóticas aumentam este risco em 2-4 vezes (Feuerstein & Chiefetz, 2017).

Os fatores ambientais, como as alterações da microbiota, as infeções gastrointestinais, os anti-inflamatórios não esteroides e os antibióticos estão ligados ao aparecimento da doença de Crohn. O tabagismo também duplica o risco. Uma dieta rica em gordura e açúcar parece aumentar o risco, enquanto a fibra e a fruta podem reduzi-lo (INSERM, 2017).

2.3.2. Manifestações clínicas

A doença de Crohn é classificada em três subtipos: inflamatória, estenosante e fistulizante. A forma inflamatória afeta o trato gastrointestinal sem estenoses ou fístulas. Com o tempo, pode evoluir para uma forma estenosante que requer cirurgia ou para uma forma fistulizante, criando fístulas ou abscessos. A classificação de Montreal padroniza a doença de acordo com a idade, a localização e o comportamento (Feuerstein & Chiefetz, 2017).

Os sintomas da doença de Crohn são muito variados e podem depender do fenótipo e da localização da doença (Feuerstein & Chiefetz, 2017). As crises inflamatórias desta doença manifestam-se principalmente por dores abdominais, diarreia frequente, por vezes sanguinolenta e envolvimento anal (fissuras, abscessos). Os doentes sofrem de fadiga, por vezes acompanhada de febre. A inflamação e a má absorção podem provocar anemia,

esteatorreia, carências vitamínicas e desnutrição com perda de peso e edema. Cerca de 20% dos doentes apresentam sintomas extra-digestivos (artrite, psoríase, uveíte) que são mais frequentes nos casos de envolvimento do cólon. Em 15% dos doentes, os ataques são graves, exigindo por vezes hospitalização e tratamento por perfusão. Alguns doentes apresentam sintomas durante anos antes de serem diagnosticados. Os doentes com uma forma inflamatória apresentam frequentemente dores abdominais e diarreia, por vezes acompanhadas de perda de peso, febre baixa e fadiga. Os doentes com uma forma estenosante desenvolvem frequentemente obstruções intestinais, caracterizadas por náuseas, vômitos e ausência de fezes. Nos casos graves de colite, podem ocorrer fezes com sangue, embora este fenómeno seja mais frequente na colite ulcerosa (Feuerstein & Chiefetz, 2017).

2.3.3. Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Crohn é clínico e pode ser difícil de estabelecer, uma vez que os sintomas são frequentemente discretos e inespecíficos. Os sinais de alerta que requerem uma investigação mais aprofundada incluem perda de peso, diarreia com sangue, deficiência de ferro e despertares noturnos. Da mesma forma, uma história familiar de doença intestinal inflamatória, elevações inexplicáveis da proteína C reativa (PCR), da velocidade de sedimentação ou de outros marcadores inflamatórios (como a ferritina ou as plaquetas), bem como uma deficiência de vitamina B12, devem levar a uma pesquisa da doença de Crohn (Feuerstein & Chiefetz, 2017)

O diagnóstico da doença inflamatória crónica do intestino baseia-se em critérios clínicos, biológicos e imagiológicos. Se os sintomas forem sugestivos, é efetuado um exame biológico para detetar a inflamação, nomeadamente através da medição da PCR no sangue e da pesquisa de calprotectina nas fezes, que se encontra elevada em casos de inflamação intestinal grave (INSERM, 2017). Não existe um teste laboratorial específico para diagnosticar ou excluir a doença de Crohn, mas certos resultados sanguíneos e fecais podem ajudar no diagnóstico. Embora não seja específica da doença inflamatória crónica do intestino, a calprotectina ajuda a distinguir a doença de Crohn de um distúrbio funcional e a monitorizar a progressão da doença (Feuerstein & Chiefetz, 2017; Ranasingheet al., 2024).

As análises ao sangue, como o hemograma completo e o painel metabólico, podem

revelar anemia e anomalias dos eletrólitos devidas à diarreia. Um aumento da creatinina ou das enzimas hepáticas pode indicar lesões renais ou hepáticas. As carências de nutrientes, como o ferro ou o cálcio, podem ser detetadas e corrigidas através de análises séricas adequadas. A elevação da PCR ou da taxa de sedimentação pode refletir a gravidade da inflamação (Feuerstein & Chiefetz, 2017).

Os exames imagiológicos, como a tomografia computadorizada (TAC) e a enteróclise são utilizados para visualizar a parede intestinal, a mucosa e as complicações extraluminais. A enteróclise, embora mais cara do que a TAC, é preferida porque evita a exposição à radiação e a utilização de contraste iodado. Se houver suspeita de obstrução intestinal, recomenda-se a realização de radiografia simples e o trânsito do intestino delgado é frequentemente utilizado para avaliar o envolvimento do íleo terminal e detetar fístulas. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada também podem detetar abscessos, estenoses e fístulas. A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia permitem a visualização da mucosa intestinal e a recolha de amostras para confirmar o diagnóstico. A endoscopia com cápsula de vídeo pode ser utilizada para visualizar o intestino delgado quando não é possível efetuar outras endoscopias, embora exista o risco de retenção da cápsula em casos de estenose (Ranasinghe et al., 2024).

2.3.4. Manifestações orais da doença de Crohn

As lesões orais associadas à doença de Crohn foram descritas pela primeira vez em 1969, com casos sem envolvimento intestinal relatados já em 1972. A prevalência de lesões orais varia de 20% a 50%, chegando a 48% em crianças. Esta variação depende da idade, etnia, tratamento e experiência dos examinadores. As lesões orais são mais comuns em crianças e homens, e estão frequentemente associadas ao envolvimento do trato gastrointestinal superior ou perianal. Podem preceder os sintomas intestinais em 5% a 10% dos casos e até 60% em alguns doentes. Até 30% dos doentes, especialmente os pediátricos, continuam a desenvolver lesões apesar do controle da doença (Lankarani et al., 2013).

A duração das lesões orais varia, sendo algumas ignoradas pelos doentes e outras recorrentes. A observação das manifestações orais desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce da doença de Crohn, uma vez que são por vezes o primeiro sinal da doença ou surgem em simultâneo com lesões intestinais. A doença de Crohn tem

manifestações orais, por vezes silenciosas, que passam despercebidas em alguns doentes, enquanto noutros causam dor e incapacidade, por vezes acompanhadas de sintomas gastrointestinais. Estas manifestações incluem úlceras aftosas, vermelhidão, edema e dor, afetando principalmente as membranas mucosas, os lábios e a língua. Algumas destas manifestações, como a granulomatose orofacial, podem ser confundidas com outras patologias e requerem uma biópsia para confirmar o diagnóstico. As manifestações específicas incluem úlceras granulomatosas e lábios, enquanto as manifestações não específicas incluem úlceras aftosas e dermatoses neutrofílicas (Joshi et al., 2024; Pecci-Lloret et al., 2023).

O estudo desenvolvido por Pecci-Lloret e colaboradores (2023) mostrou que as manifestações orais mais frequentes foram a queilite angular, as úlceras orais e a gengivite, acompanhadas de sintomas como dor, disfagia, halitose, hemorragia e inflamação. As manifestações mais raras foram a periodontite e a piostomatite vegetativa. As lesões localizavam-se principalmente nos lábios, na mucosa e nas gengivas, mas algumas localizavam-se no pavimento da boca, no palato ou na úvula. Em alguns casos, a doença de Crohn foi diagnosticada a partir das manifestações orais e, noutros, as lesões orais levaram ao diagnóstico da doença. O exame microscópico das lesões revelou uma inflamação granulomatosa difusa não caseosa com infiltrados linfocíticos e células gigantes multinucleadas (Pecci-Lloret et al., 2023).

Um estudo de caso foi realizado em 2017 por Sahin e colaboradores, explorando as manifestações orais da doença de Crohn através de uma série de nove casos de pacientes com idade média de 23 anos, acompanhados entre 2008 e 2015. As lesões orais observadas incluíram ulcerações orais lineares, pseudopólipos e eritema perioral, frequentemente precedendo os sintomas intestinais. As biópsias orais revelaram sinais altamente sugestivos de doença de Crohn em 45% dos doentes antes de quaisquer manifestações digestivas. O tempo médio para o diagnóstico foi de 14 meses. A maioria dos doentes recebeu tratamento imunomodulador (azatioprina, infliximab, adalimumab), permitindo uma gestão eficaz das lesões e uma melhoria da qualidade de vida. Este estudo realça, portanto, a importância do diagnóstico precoce das manifestações orais da doença de Crohn, uma vez que podem ser um indicador precoce da doença e, assim, permitir uma intervenção rápida para limitar a gravidade das lesões (Sahin et al., 2017).

2.3.4.1. Lesões orais específicas

Em geral, a doença de Crohn apresenta lesões orais específicas, que incluem alterações granulomatosas observadas no exame histopatológico (Pecci-Lloret et al., 2023). As lesões mais comuns são:

a) Lesões polipoides

São marcas brancas na mucosa encontradas principalmente nos vestíbulos labial e bucal. Podem apresentar granulomas não caseosos em 75% dos doentes (cf. Figura 3).

Figura 3

Lesões polipoides ou mucosal tags



Adaptado de “Les manifestations orales de la maladie de Crohn: A propos de neuf cas.” T. Sahin et al. (2017). Swiss Dental Journal SSO, 127(7/8), 643–648. Copyright 2017 dos autores.

b) Cobblestoning ou edema nodular oral

Aspeto fissurado e inchado da mucosa oral, frequentemente visível na parte posterior da boca (cf. Figura 4). Estas lesões patognomónicas podem dificultar a fala e a mastigação.

Figura 4

Edema nodular oral ou cobblestoning



Adaptado de “Oral pathology in inflammatory bowel disease“ M. Muhvić-Urek, M. Tomac-Stojmenović, & B. Mijandrušić-Sinčić (2016). *World Journal of Gastroenterology*, 22(25), 5655-5667. (<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5655>) Copyright 2016 dos autores.

c) Mucogingivite

Gengivas inchadas e granulosas (cf. Figura 5), por vezes acompanhadas de ulcerações, não relacionadas com a atividade intestinal da doença de Crohn.

Figura 5

Mucogingivite



Adaptado de “Rare Oral Crohn’s Disease: A Case Report” F. Veiga et al. (2023). *Cureus*, 15(5), e39186. (<https://doi.org/10.7759/cureus.39186>) Copyright 2023 dos autores.

d) Outras lesões

Fissuras labiais profundas, ulcerações lineares e inchaço dos lábios. Estas lesões também não estão relacionadas com a atividade intestinal e podem necessitar de tratamento tópico ou sistémico (cf. Figuras 6 e 7).

Figura 6

Lesão hiperplásica do lábio inferior, sulco buco-gengival



Adaptado de “Rare Oral Crohn’s Disease: A Case Report” F. Veiga et al. (2023). *Cureus*, 15(5), e39186. (<https://doi.org/10.7759/cureus.39186>) Copyright 2023 dos autores.

Figura 7

Edema recorrente dos lábios



Adaptado de “Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases.” K. H. Katsanos, et al. (2015). *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 40–60. (<https://doi.org/10.1111/apt.13217>) Copyright 2015 dos autores.

Essas lesões podem aparecer antes dos sintomas intestinais da doença de Crohn e o seu

tratamento depende principalmente do controle da doença subjacente com agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores (Lankarani et al., 2013).

2.3.4.2. Lesões orais inespecíficas

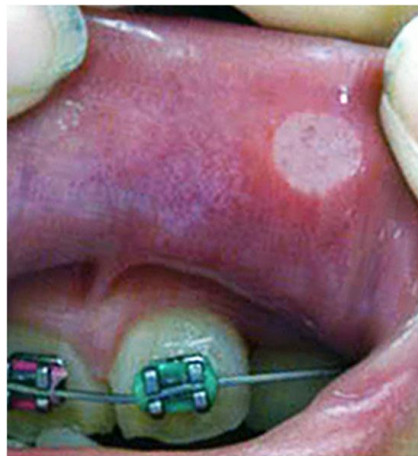
De acordo com o artigo, as lesões orais inespecíficas da doença de Crohn são manifestações que podem ocorrer noutras condições inflamatórias ou sistêmicas e não são exclusivas desta doença. Essas lesões incluem:

a) Úlceras aftosas

Estas úlceras são comuns em pacientes com doença de Crohn e aparecem como erosões pequenas e dolorosas. Podem ser únicas ou múltiplas e o seu aspeto é semelhante ao observado noutras doenças inflamatórias, como a doença celíaca (cf. Figura 8).

Figura 8

Úlceras orais recorrentes ou estomatite aftosa



Adaptado de “Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease: A review” R. Laube et al. (2018). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(2), 355-364. (<https://doi.org/10.1111/jgh.13866>) Copyright 2018 dos autores.

b) Queilite angular

Trata-se de uma inflamação das comissuras labiais, frequentemente associada a carências vitamínicas, como a vitamina B12, o ferro ou o ácido fólico, que são comuns em doentes que sofrem de perturbações gastrointestinais como a doença de Crohn (cf. Figura 9).

Figura 9

Queilite angular



Adaptado de “Oral and maxillofacial manifestations of Crohn's disease: An integrative review” Á. O. Afonso et al. (2021). *Research, Society and Development*, 11(13) (e442111335459. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35459>) copyright 2021 dos autores

c) Hiperplasia gengival

Caracteriza-se por um aumento do volume das gengivas, que pode dever-se a uma inflamação ou ao efeito de certos medicamentos (como a ciclosporina). Esta lesão não é específica da doença de Crohn e pode ocorrer noutros doentes submetidos a tratamento imunossupressor (cf. Figura 10).

Figura 10

Lesão hiperplásica do lábio inferior, sulco bucogengival



Adaptado de “Rare Oral Crohn’s Disease: A Case Report” F. Veiga et al. (2023). *Cureus*, 15(5), e39186. (<https://doi.org/10.7759/cureus.39186>) Copyright 2023 dos autores.

d) Candidíase oral

Os doentes submetidos a tratamento imunossupressor, como os que sofrem de doença de Crohn, têm maior probabilidade de desenvolver infecções por leveduras, em particular candidíase, caracterizada por manchas brancas na língua e na mucosa oral.

e) Pioestomatite vegetante

A pioestomatite vegetante é uma condição mucocutânea inflamatória crônica, benigna e rara, caracterizada pela presença de pústulas de etiologia desconhecida (cf. Figura 11). Esta condição está associada às doenças inflamatórias intestinais, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com colite ulcerativa, embora também possa aparecer em pacientes com doença de Crohn. Afeta principalmente homens e as áreas mais acometidas incluem os fundos dos vestíbulos, a língua, as gengivas, bem como o palato duro e mole (cf. Figura 10) (Muhvić-Urek, Tomac-Stojmenović & Mijandrušić-Sinčić, 2016).

Figura 11

Pioestomatite vegetante



Adaptado de “Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases.” K. H. Katsanos, et al. (2015). *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 40–60. (<https://doi.org/10.1111/apt.13217>) Copyright 2015 dos autores.

Estas lesões orais inespecíficas não são características da doença de Crohn, mas a sua presença, juntamente com outros sinais da doença, pode ajudar a orientar o diagnóstico. O seu controle baseia-se no tratamento dos sintomas e na correção de quaisquer deficiências nutricionais ou imunitárias subjacentes (Lankarani et al., 2013).

Outras manifestações inespecíficas, como úlceras na boca, queilite angular e glossite,

podem estar relacionadas com deficiências nutricionais causadas pela doença. A periodontite, embora rara, é mais frequente e grave em pacientes com doença de Crohn (Pecci-Lloret et al., 2023). De facto, muitos autores apoiam a existência de uma ligação entre a doença periodontal e a doença inflamatória intestinal. Em 2004, Sigusch relatou o caso de uma criança de 6 anos de idade com periodontite localizada agressiva, seguida três meses mais tarde pelo aparecimento de sintomas intestinais que levaram ao diagnóstico de doença de Crohn. Este facto sugere que as manifestações periodontais podem preceder os sintomas intestinais da doença de Crohn.

A doença de Crohn tem manifestações orais, muitas vezes silenciosas e negligenciadas pelos doentes, mas por vezes dolorosas e incapacitantes, acompanhadas de sintomas gastrointestinais. As lesões orais estão presentes em 0,5% a 37% dos casos, sendo as mais frequentes a mucogengivite (em crianças), a queilite angular, as úlceras lineares e a mucosa em "paralelepípedo". A observação das manifestações orais pode ajudar no diagnóstico precoce da doença de Crohn, uma vez que podem ser os primeiros sinais da doença. A colaboração entre gastroenterologistas e dentistas é, portanto, essencial para o diagnóstico precoce, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes (Pecci-Lloret et al., 2023).

2.3.5. Tratamento da doença de Crohn e das suas manifestações orais

2.3.5.1. Terapêutica farmacológica sistémica

Os objetivos do tratamento incluem a melhoria dos sintomas, a indução e manutenção da remissão clínica sem corticosteroides, a melhoria da qualidade de vida e a redução dos efeitos tóxicos (Cheifetz et al., 2013).

Não existe cura para a doença inflamatória intestinal crónica. No entanto, os medicamentos anti-inflamatórios atuais permitem geralmente um controlo duradouro da doença, muitas vezes durante vários anos, mantendo uma boa qualidade de vida. Estes medicamentos previnem os surtos e prolongam as fases de remissão, ajudando a curar as lesões no trato digestivo. É de salientar que a escolha dos medicamentos, dos métodos de administração e das doses depende da extensão das lesões, da gravidade das recidivas e do perfil evolutivo da doença. (INSERM, 2017). A mesalamina continua a ser frequentemente prescrita devido à sua baixa toxicidade. No entanto, diretrizes recentes desaconselham a sua utilização na doença de Crohn, uma vez que um tratamento ineficaz

pode agravar a doença e levar a complicações. Os antibióticos são utilizados para tratar determinadas complicações, mas o seu papel na fase ativa da doença de Crohn permanece incerto (Cheifetz et al., 2013).

Na doença de Crohn, os corticosteroides são preferidos, mas a sua utilização deve ser limitada devido aos seus efeitos secundários a médio e longo prazo (aumento de peso, aumento da tensão arterial, perturbações endócrinas e ósseas, etc.). A tendência atual é para tratamentos iniciais curtos. Já não existe qualquer indicação para uma terapêutica prolongada com corticosteroides (INSERM, 2017).

A budesonida, concebida para atuar a nível intestinal, é uma alternativa aos corticosteroides tradicionais para os doentes de Crohn. Graças ao seu elevado metabolismo de primeira passagem no fígado, tem menos efeitos tóxicos do que os corticosteroides absorvidos por via sistémica. Embora a budesonida possa atrasar as recaídas até 9 meses, não é eficaz na manutenção da remissão (Cheifetz et al., 2013).

Se a doença progredir, os médicos optam rapidamente por um tratamento imunomodulador ou imunossupressor para controlar as crises e evitar a formação de novas lesões. Entre os medicamentos mais utilizados encontram-se as bioterapias, nomeadamente os medicamentos anti-TNF α , que visam especificamente os factores de inflamação envolvidos na doença (INSERM, 2017). Os imunomoduladores, como as tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) e o metotrexato, são utilizados principalmente para manter a remissão em doentes com doença de Crohn moderada a grave ou dependente de corticosteroides, mas existem vários efeitos adversos associados (Cheifetz et al., 2013).

A maioria dos doentes com doença de Crohn terá de ser operada durante a sua vida, por vezes várias vezes. A cirurgia não é curativa e a doença recidiva frequentemente no espaço de 5 anos (Cheifetz et al., 2013).

2.3.5.2. Tratamento das manifestações orais

O tratamento das manifestações orais na doença inflamatória intestinal, nomeadamente na doença de Crohn, assenta em terapêuticas tópicas (locais) e/ou sistémicas, muitas vezes acompanhadas de recomendações dietéticas específicas. Nas lesões orais associadas à doença de Crohn, o principal objetivo é o controle da inflamação intestinal, uma vez que o controle da doença digestiva é essencial para a melhoria dos sintomas orais. Os

tratamentos básicos incluem esteroides tópicos sob a forma de pomadas, colutórios anti-inflamatórios ou injeções locais (Katsanos et al., 2015). Os corticosteroides tópicos, frequentemente utilizados sob a forma de pomadas ou injeções intra-lesionais, são uma opção de primeira linha, com uma taxa de recorrência frequente. Se estes tratamentos locais falharem, podem ser consideradas opções sistêmicas como os imunomoduladores (azatioprina), as bioterapias (infliximab, adalimumab) e, em alguns casos, a talidomida (Sahin et al, 2017).

Nos casos mais graves ou refratários aos tratamentos iniciais, podem ser consideradas outras opções, como a utilização de imunossupressores (por exemplo, tacrolimus), terapias biológicas (anti-TNF, como o infliximab) ou antibióticos (por exemplo, tetraciclina). Estas abordagens podem ser muito eficazes, particularmente em situações difíceis de tratar, como a mucosite grave ou as fístulas orais (Katsanos et al., 2015).

Para a aftose oral, é proposto um tratamento local com ácido acetilsalicílico ou colutórios de sucralfato, ou com esteroides locais, como a betametasona. No entanto, em casos refratários, podem ser necessários esteroides sistêmicos, imunossupressores, antibióticos ou tratamentos biológicos para controlar os sintomas (Sahin et al., 2017). Nas formas mais graves, podem ser considerados tratamentos sistêmicos como a administração de colchicina, disulona, talidomida ou a terapia com corticosteroides sistêmicos. A piostomatite vegetativa pode requerer o uso de corticosteroides sistêmicos, zinco ou mesmo tratamentos combinados (metilprednisolona, isotretinoína, dapsona) para obter melhorias (Katsanos et al., 2015). Outro exemplo é a hiperplasia gengival, onde a raspagem e a gengivectomia podem ajudar, mas as recidivas são frequentes e podem exigir várias operações (Cherbi & Wierzb, 2009).

No entanto, é importante notar que estes tratamentos têm efeitos secundários significativos, como a anemia hemolítica ou reações alérgicas, que têm de ser cuidadosamente monitorizados (Katsanos et al., 2015).

Quando o tratamento médico falha, pode ser considerada uma intervenção cirúrgica para remover as lesões, reparar fístulas ou drenar abscessos. Em casos graves, podem ser necessárias operações mais extensas, como a cirurgia maxilofacial ou a colectomia. Os doentes com doença de Crohn necessitam de uma monitorização atenta após a cirurgia oral, uma vez que os corticosteroides podem atrasar a cicatrização. É essencial uma gestão perioperatória cuidadosa, e os implantes dentários são mais arriscados devido à osteoporose e ao uso de glucocorticoides. Existe também um risco acrescido de

perfuração orofaríngea durante a intubação devido à fragilidade dos tecidos induzida por lesões orais ou tratamento prolongado com corticosteroides (Sahin et al., 2017).

É importante referir que estes pacientes têm um risco acrescido de cárie e doença periodontal, o que requer uma atenção especial à sua higiene oral. Relativamente aos tratamentos dentários, nomeadamente anestésicos, não parece haver contra-indicações, quer para a anestesia local, quer para a anestesia geral (Cherbi & Wierzba, 2009). É por isso que uma abordagem integrativa que combine os cuidados orais e o controle sistémica da doença de Crohn é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir complicações relacionadas com as manifestações orais (Sahin et al., 2017).

2.4. Resultados

Os resultados dos estudos analisados estão compilados e apresentados sobre a forma de uma tabela (cf. Tabela 4).

Tabela 4

Análise dos estudos incluídos no trabalho.

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Hua et al., 2022	Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations	Estudo transversal e sequenciamento metagenômico	Examinar a composição e as funções da microbiota oral em pacientes com doença de Crohn, com ou sem manifestações orais.	<ul style="list-style-type: none"> - Disbiose da microbiota oral em pacientes com doença de Crohn. - Identificação de 32 espécies microbianas diferentes, algumas ligadas à presença de úlceras orais ou <i>cobblestoning</i>. - Quatro variáveis principais influenciam a variação da microbiota oral: diagnóstico de doença de Crohn, uso de esteroides, azatioprina e presença de úlceras orais. - A microbiota oral tem uma forte função preditiva (precisão de 74%) para distinguir indivíduos com e sem doença de Crohn.
Qi et al., 2021	High-throughput sequencing provides insights into oral microbiota dysbiosis in association with inflammatory bowel disease	Estudo observacional com uso de sequenciamento de alto rendimento	Analisar a disbiose da microbiota oral em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) e sua ligação com marcadores inflamatórios associados à doença.	<ul style="list-style-type: none"> - Disbiose significativa observada na saliva de pacientes com DII em comparação com controles saudáveis. - Aumento de <i>Leptotrichia</i>, <i>Prevotella</i>, -- <i>Bulleidia</i> e <i>Atopobium</i> nos pacientes com DII. - Correlação positiva entre alguns desses microrganismos e marcadores inflamatórios como proteína C-reativa e calprotectina fecal, sugerindo um papel potencial no agravamento da inflamação intestinal. - Alterações funcionais incluem aumento no metabolismo de carboidratos e proteínas, sugerindo ligação entre a composição da microbiota oral e as funções imunológicas e inflamatórias nas DIIs.

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Docktor et al., 2012	Alterations in Diversity of the Oral Microbiome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease	Estudo caso-controle	Examinar a diversidade da microbiota oral em crianças com doenças inflamatórias intestinais (DII), em particular a doença de Crohn e colite ulcerativa, comparando com controles saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição significativa da diversidade microbiana geral em pacientes com doença de Crohn (P=0,015) em comparação com controles saudáveis. - Alterações específicas observadas nos filos Fusobacteria (P<0,0002) e Firmicutes (P=0,022). - A diversidade microbiana nas amostras de pacientes com colite ulcerativa não mostrou diferenças significativas em relação aos controles saudáveis.
Hu et al., 2021	Ectopic gut colonization: a metagenomic study of the oral and gut microbiome in Crohn's disease	Estudo de caso-controle utilizando sequenciamento metagenômico	Caracterizar a microbiota oral e intestinal em indivíduos asiáticos com doença de Crohn, utilizando o sequenciamento de genoma completo para comparação com controles saudáveis agrupados por idade, sexo e etnia.	<ul style="list-style-type: none"> - Colonização ectópica: Aumento de <i>Streptococcus salivarius</i> tanto na microbiota oral quanto na intestinal de indivíduos com doença de Crohn, especialmente durante a fase ativa da doença. - Espécies microbianas: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> e <i>Roseburia inulinivorans</i> foram significativamente reduzidos em pacientes com doença de Crohn, enquanto <i>Clostridium nexile</i> e <i>Ruminococcus gnavus</i> estavam aumentados. - Vias microbianas: Aumento das vias de biossíntese de arginina e isopreno na microbiota intestinal de pacientes com doença de Crohn.

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Elzayat et al., 2023	Deciphering salivary microbiome signature in Crohn's disease patients with different factors contributing to dysbiosis	Estudo caso-controle com sequenciamento do gene 16S rRNA	Explorar a disbiose da microbiota salivar em pacientes com doença de Crohn e correlacionar as mudanças na microbiota com os níveis de inflamação e saúde oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Espécies bacterianas enriquecidas: <i>Veillonella dispar</i>, <i>Megasphaera stantonii</i>, <i>Prevotella jejuni</i>, <i>Dolosigranulum pigrum</i> e <i>Lactobacillus backii</i> foram significativamente mais abundantes em pacientes com doença de Crohn. - Impacto da saúde oral: A saúde oral deficiente em pacientes com doença de Crohn afetou significativamente a composição microbiana, com bactérias cariogênicas e periodontopatogênicas como <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Fusobacterium periodonticum</i>. - Efeitos dos medicamentos para doença de Crohn: O uso de anticorpos monoclonais isolados levou à emergência de <i>Simonsiella muelleri</i>, enquanto a combinação com imunossupressores e esteroides aumentou a abundância de bactérias patogênicas como <i>Salmonella enterica</i>, <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i>. - Biomarcadores potenciais: O estudo sugere que mudanças na diversidade da microbiota podem servir como biomarcadores para doença de Crohn e abrir caminho para intervenções terapêuticas.

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Imai et al., 2021	Uma possível associação patogénica entre doença periodontal e doença de Crohn	Estudo observacional clínico com acompanhamento de 12 meses	Examinar o efeito da periodontite inicial na microbiota oral e intestinal em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, bem como nos desfechos clínicos desses pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa apresentam colonização ectópica do intestino por bactérias orais, mais pronunciada do que em controles saudáveis. - A periodontite não aumentou a colonização intestinal por bactérias orais, mas os pacientes com doença de Crohn com periodontite mostraram um aumento no índice de atividade clínica da doença de Crohn, sugerindo um impacto possível no agravamento da doença. - Espécies bacterianas como <i>Fusobacterium</i> e <i>Streptococcus</i> estão aumentados em pacientes com doença de Crohn.
Xia et al., 2022	Characterization of specific signatures of the microbiota of the oral cavity, sputum and ileum in patients with Crohn's disease	Estudo observacional com sequenciamento do gene 16S rRNA	Investigar as assinaturas microbianas específicas em múltiplos locais (cavidade oral, expectoração e íleo) de pacientes com doença de Crohn, comparando pacientes em fases ativa e de remissão com controles saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> - Diversidade microbiana reduzida na cavidade oral e a expectoração de pacientes com doença de Crohn em comparação com controles saudáveis, principalmente nos estágios ativos da doença. - Alterações na composição da microbiota: Firmicutes e Actinobacteria diminuíram, enquanto Fusobacteria, <i>Porphyromonas</i> e <i>Haemophilus</i> aumentaram em pacientes com doença de Crohn . - Vias metabólicas predominantes: Processos relacionados com o metabolismo, processamento de informações ambientais e genéticas foram mais ativos nos três locais estudados (cavidade oral, expectoração e íleo).

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Elmaghrawy et al., 2021	The Oral Microbiome in Pediatric IBD: A Source of Pathobionts or Biomarkers?	Revisão de literatura	Resumir o conhecimento atual sobre a microbiota oral em doenças inflamatórias intestinais pediátricas, explorar a hipótese de que a microbiota oral pode ser uma fonte de patobiontes ou biomarcadores para estas doenças.	<ul style="list-style-type: none"> - Microbiota oral e DII: Estudos recentes sugerem que a translocação de micróbios orais para o trato gastrointestinal pode ser uma característica comum na disbiose microbiana associada tanto à doença de Crohn quanto à colite ulcerativa. - Disbiose microbiana: A disbiose da microbiota oral pode ocorrer como resposta inflamatória, potencialmente servindo como uma fonte útil de biomarcadores de saúde gastrointestinal. - Manifestações orais: Lesões orais específicas da doença de Crohn podem ser utilizadas como indicadores clínicos importantes da atividade da doença intestinal.
Sun et al., 2021	Metagenomic Analysis of Saliva Reveals Disease-Associated Microbiotas in Patients With Periodontitis and Crohn's Disease-Associated Periodontitis	Estudo metagenômico sobre a saliva	Examinar as diferenças nas comunidades microbianas salivares em pacientes com periodontite associada à doença de Crohn e periodontite, comparados com indivíduos saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> - Diferenças microbianas: Pacientes com doença de Crohn e periodontite apresentaram diferenças na composição microbiana, com enriquecimento de <i>Prevotella nigrescens</i> e <i>Prevotella intermedia</i>. - Redução de bactérias benéficas: Diminuição nos níveis de <i>Streptococcus mitis</i> e <i>Gemella</i> em pacientes com periodontite em comparação com os controles saudáveis. - Resistência a antibióticos: Genes de resistência, como <i>mefA</i>, eram mais frequentes no grupo com periodontite.

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Read et al., 2021	The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease	Revisão de literatura	Propor um modelo multietapa no qual as bactérias associadas à doença oral podem translocar-se para o intestino e exacerbar a doença inflamatória intestinal, destacando os mecanismos subjacentes.	<ul style="list-style-type: none"> - Bactérias orais no intestino: Enriquecimento de <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, e <i>Veillonella parvula</i> no intestino de pacientes com DII. - Mecanismos de translocação: Propõe-se que as bactérias orais podem transitar pelo trato gastrointestinal e colonizar o intestino, ou serem transportadas via circulação, especialmente em pacientes com doenças periodontais. - Exacerbação da inflamação: Estas bactérias promovem a inflamação ao interagir com o sistema imune intestinal, induzindo respostas pró-inflamatórias como TNF e IL-1β.
Monleón-Getino et al., 2023	A pilot study of the use of the oral and faecal microbiota for the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a paediatric population	Estudo piloto prospectivo longitudinal	Usar a metagenômica para caracterizar a biodiversidade da microbiota intestinal e oral de pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais e avaliar o seu potencial como ferramenta de diagnóstico não invasivo.	<ul style="list-style-type: none"> - Diversidade microbiana: Uma biodiversidade diferenciada foi observada entre os pacientes com DII (Crohn e colite ulcerativa) e os controles saudáveis. - Bactérias discriminantes: Um conjunto de 21 espécies bacterianas foi identificado como potenciais marcadores de DII. - Uso potencial para diagnóstico: A metagenômica fecal, com um conjunto reduzido de marcadores bacterianos, pode ser usada como ferramenta não invasiva para um diagnóstico mais rápido e precoce.

Tabela 4 Continuação

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Somineni et al., 2021	Site- and Taxa-Specific Disease-Associated Oral Microbial Structures Distinguish Inflammatory Bowel Diseases	Estudo observacional com sequenciamento de 16S rRNA	Examinar as alterações microbianas específicas na cavidade oral e seu impacto na doença inflamatória intestinal, comparando com a microbiota fecal.	<ul style="list-style-type: none"> - Disbiose microbiana oral: Disbiose observada de maneira específica nos locais orais, com amostras de placa apresentando os níveis mais elevados de disbiose, especialmente nos pacientes com DII. - Diferenças de diversidade: A microbiota salivar mostrou a melhor capacidade de discriminar pacientes com DII em relação a controles saudáveis, seguida pelas fezes. - Papel dos Firmicutes: A disbiose associada à DII foi predominantemente observada em grupos bacterianos do filo <i>Firmicutes</i>, com variações em diferentes locais da boca.
Lauritano et al., 2019	Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review	Revisão sistemática	Identificar as manifestações orais relacionadas com doenças inflamatórias intestinais e avaliar sua relação com os sintomas intestinais, assim como sua prevalência	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência de manifestações orais: varia de 0,7 % a 37 % em adultos e de 7 % a 23 % em crianças. - Manifestações específicas: queilite granulomatosa, pioestomatite vegetante, entre outras. - Manifestações não específicas: úlceras aftosas, xerostomia, halitose. - Pacientes com DII apresentam maior risco de cáries e periodontite. - Importância de uma cooperação multidisciplinar para um tratamento otimizado.

2.5. Discussão

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica do intestino que afeta não apenas a flora intestinal mas também a microbiota oral. Todos os estudos apresentados na tabela 3 destacam alterações na microbiota oral e a sua relação com a progressão da doença de Crohn. Estes estudos sugerem potenciais mecanismos que ligam a disbiose oral ao agravamento dos sintomas sistémicos da doença de Crohn.

A microbiota oral desempenha um papel fundamental na saúde humana, e os recentes avanços na microbiologia levaram a uma melhor compreensão da sua interação com doenças sistémicas como a doença inflamatória intestinal crónica, incluindo a doença de Crohn. Foi demonstrado que a microbiota oral não só influencia a saúde oral, como também tem repercussões sistémicas através de mecanismos complexos. Esta secção explora as ligações entre a diversidade microbiana oral e a progressão da doença de Crohn, com base nos estudos incluídos na tabela 3.

Vários estudos têm em comum a constatação de uma disbiose da microbiota oral em doentes com doença de Crohn. Hua et al. (2022) e Qi et al. (2021) referem ambos uma redução da diversidade microbiana nos doentes, com um aumento de espécies patogénicas como *Prevotella* e *Leptotrichia*. A disbiose está frequentemente associada a marcadores inflamatórios como a PCR e a calprotectina fecal, o que sugere um papel ativo da flora oral na inflamação sistémica.

Numa população pediátrica, Docktor et al. (2012) também encontraram uma diminuição da diversidade microbiana oral em crianças com doença de Crohn. Observaram alterações específicas nos filos Firmicutes e Fusobacteria, resultados que ecoam o trabalho de Hu et al. (2021) e Xia et al. (2022), que registam uma alteração semelhante na cavidade oral e nas amostras intestinais dos doentes.

Estes artigos concordam que a redução da diversidade microbiana oral é um indicador comum em doentes com doença de Crohn de todas as idades. O consenso em torno da redução de certas espécies benéficas, como as pertencentes ao filo Firmicutes, e o enriquecimento de bactérias pró-inflamatórias na microbiota oral realçam a importância do papel da cavidade oral na progressão da doença. Estes resultados estão de acordo com os de Sun et al. (2021), que mostram que os doentes de Crohn que também sofrem de periodontite são enriquecidos em espécies patogénicas como *Prevotella nigrescens* e têm menos bactérias benéficas como *Streptococcus mitis*.

Outro tema importante é a translocação de bactérias orais para o intestino. Hu et al. (2021) demonstram que bactérias como *Streptococcus salivarius*, presentes tanto na cavidade oral como no intestino dos doentes de Crohn, podem desempenhar um papel fundamental na exacerbação da inflamação intestinal. Este fenómeno é corroborado por Imai et al. (2021), que demonstram que a presença de periodontite nos doentes de Crohn conduz a um aumento da colonização intestinal por bactérias orais como *Fusobacterium*. Read et al. (2021) também propõem que a migração de bactérias orais, como *Fusobacterium nucleatum* e *Veillonella parvula*, para o intestino pode desencadear ou agravar a inflamação sistémica. Estas bactérias interagem com o sistema imunitário intestinal, levando a um aumento da resposta inflamatória através da produção de citocinas como o TNF e a IL-1 β . Estes estudos mostram que a saúde oral desempenha um papel na regulação da inflamação intestinal e na progressão da doença de Crohn.

O impacto dos tratamentos médicos na diversidade microbiana foi discutido em vários estudos. De facto, Elzayat et al. (2023) salientam que os tratamentos utilizados para controlar a doença de Crohn, como os esteroides e os imunossupressores, influenciam a composição da microbiota oral. Verificaram que os doentes submetidos a tratamentos monoclonais apresentavam um aumento de determinadas bactérias, como *Simonsiella muelleri*, enquanto a utilização de imunossupressores estava associada a um enriquecimento de bactérias patogénicas, como *Escherichia coli* e *Salmonella enterica*. Este facto sugere que a disbiose induzida pela doença de Crohn pode ser agravada por tratamentos médicos, realçando a importância de monitorizar o efeito da medicação na flora oral.

As manifestações orais específicas em doentes com doença de Crohn são descritas em vários artigos. Lauritano et al. (2019) referem uma prevalência variável de lesões orais (entre 0,7% e 37% em adultos), incluindo manifestações específicas como a queilite granulomatosa e a pio-estomatite vegetativa, bem como lesões inespecíficas como as úlceras aftosas. Hua et al. (2022) relacionam a presença destas úlceras com alterações microbianas significativas, incluindo um aumento de *Fusobacterium periodonticum* em doentes com manifestações orais. Estes estudos mostram que as manifestações orais não só podem ser indicadores de doença intestinal, como também podem influenciar a composição da microbiota oral, potencialmente agravando a doença de Crohn.

Vários estudos sugerem que a microbiota oral pode servir como biomarcador para prever ou monitorizar a doença de Crohn. Elzayat et al. (2023) identificam bactérias específicas,

como *Veillonella dispar* e *Megasphaera stantonii*, como potenciais biomarcadores da progressão da doença. Do mesmo modo, Qi et al. (2021) demonstram que certas funções metabólicas da microbiota oral (como o metabolismo dos hidratos de carbono) estão correlacionadas com os níveis de inflamação e podem ser utilizadas para avaliar a atividade da doença. Monleón-Getino et al. (2023) vão mais longe, utilizando a metagenómica para identificar um conjunto de 21 espécies bacterianas discriminantes em crianças com doença de Crohn, que podem ser utilizadas para o diagnóstico não invasivo da doença. Esta investigação apoia a ideia de que a diversidade microbiana oral pode ser explorada para uma deteção precoce e uma monitorização mais precisa da doença.

Alguns estudos, embora não estejam diretamente ligados aos outros por conclusões idênticas, fornecem informações interessantes. Elzayat et al. (2023) discutem o impacto da saúde oral na composição microbiana, sugerindo que as intervenções para melhorar a higiene oral poderiam modular favoravelmente a microbiota e, por extensão, a inflamação sistémica. Isto também é discutido por Elmaghrawy et al. (2021), que exploram a hipótese de que a microbiota oral poderia servir como uma fonte de biomarcadores na doença inflamatória intestinal, acrescentando uma dimensão clínica importante à compreensão da microbiota oral.

O estudo de Sun et al. (2021) sobre a periodontite associada à doença de Crohn e o aumento da resistência aos antibióticos nestes doentes mostra outra dimensão da ligação entre a doença de Crohn e a microbiota oral, salientando os desafios adicionais do controle dos doentes com doença de Crohn em termos de saúde oral e tratamentos antimicrobianos.

Esta revisão de artigos revela uma relação complexa entre a diversidade da microbiota oral e a doença de Crohn. Embora os estudos difiram nas suas metodologias e populações, partilham vários pontos em comum: a disbiose microbiana, a translocação de bactérias orais para o intestino, o impacto dos tratamentos medicamentosos e as manifestações orais específicas da doença de Crohn. Os estudos analisados confirmam que a doença de Crohn está associada a uma redução da diversidade microbiana e a um enriquecimento de bactérias patogénicas na cavidade oral. A translocação de bactérias orais para o intestino e as alterações induzidas pelo tratamento na composição microbiana são fatores-chave que influenciam a inflamação sistémica.

A microbiota oral pode desempenhar um papel central na patogénese da doença de Crohn, não só como um indicador da doença, mas também como um fator que influencia o seu

desenvolvimento. A manutenção de uma boa saúde oral e a integração de estratégias destinadas a modular a microbiota oral poderiam, por conseguinte, contribuir para um melhor controle dos doentes de Crohn. Esta forte ligação entre a diversidade microbiana e o estado sistémico abre caminho a intervenções terapêuticas específicas e realça a importância de uma colaboração estreita entre médicos dentistas e gastroenterologistas para melhorar o controle global dos pacientes.

Este estudo demonstrou que existe uma relação entre a diversidade da microbiota oral e a da doença de Crohn. No entanto, esta relação também foi estabelecida com outras doenças sistémicas, como a diabetes *mellitus*, as doenças cardiovasculares e a artrite reumatoide.

Tomemos como exemplo a diabetes *mellitus*: investigações sólidas confirmam uma interação bidirecional entre a saúde oral e a saúde sistémica, nomeadamente no contexto de uma relação "dose-dependente" entre a gravidade da periodontite e as complicações da diabetes. A diabetes *mellitus* tipo 2, caracterizada por uma produção insuficiente de insulina e por uma hiperglicemia crónica, é fortemente influenciada pela periodontite. A periodontite tem um impacto nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e nos níveis de glucose no sangue em jejum, tanto em indivíduos diabéticos como não diabéticos. A periodontite é reconhecida como a 6^a complicação da diabetes *mellitus*, com um risco 2 a 3 vezes superior nos diabéticos e um aumento de 19 a 33% no risco de desenvolver diabetes em pessoas com periodontite grave. A inflamação crónica causada pela periodontite aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, alterando a sinalização da insulina e contribuindo para a resistência à insulina (Biocodex Microbiota Institute, 2023).

Estudos recentes mostram que a disbiose da microbiota oral, frequentemente causada por alterações do estilo de vida ou por doenças sistémicas como a diabetes *mellitus*, pode agravar a inflamação oral e sistémica. A cavidade oral, sendo uma das áreas mais colonizadas do corpo humano, alberga mais de 700 espécies microbianas, cuja composição pode ser perturbada por fatores como o tabagismo, a dieta, a gravidez ou a utilização de antibióticos. A microbiota oral atua como uma barreira protetora, mas, se desequilibrada, pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como a periodontite e condições sistémicas como a diabetes *mellitus* tipo 2 (Lee et al., 2021).

Por conseguinte, a diabetes *mellitus* tem um impacto significativo na composição microbiana oral e no desenvolvimento da doença periodontal. As pessoas com esta

doença apresentam um desequilíbrio na microbiota oral (disbiose), com um aumento de bactérias patogénicas como *Capnocytophaga* e *Porphyromonas gingivalis*. Esta disbiose está associada a um aumento da inflamação nos tecidos periodontais, exacerbando a periodontite e aumentando o risco de complicações sistémicas. Estudos experimentais demonstraram que a disbiose oral em pacientes diabéticos aumenta a resposta inflamatória, favorecendo a reabsorção óssea e a perda óssea periodontal. Por outro lado, o tratamento da inflamação, em particular através da inibição da IL-17, pode restaurar uma composição microbiana mais saudável, reduzindo assim a inflamação e os danos periodontais. Estes resultados realçam a importância do controle da doença periodontal em pacientes com diabetes *mellitus*, uma vez que a melhoria da saúde oral pode ajudar a mitigar a inflamação sistémica e as complicações associadas a esta doença sistémica (Graves et al., 2019).

O segundo exemplo de uma doença sistémica ligada à microbiota oral é a doença cardiovascular. A doença cardiovascular aterosclerótica, como a aterosclerose, caracteriza-se por uma acumulação de lípidos e colesterol nas paredes arteriais, obstruindo o fluxo sanguíneo e aumentando o risco de complicações. As bactérias orais, como a *Porphyromonas gingivalis*, desempenham um papel importante na patogénese da aterosclerose, induzindo a disfunção endotelial através de uma inflamação sistémica marcada por níveis elevados de IL-6 e fibrinogénio. Outras bactérias, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum*, também estão envolvidas neste processo (Lee et al., 2021).

A disbiose da microbiota oral causada por estas bactérias patogénicas promove a infiltração de células endoteliais e a formação de placas ateroscleróticas, exacerbando a doença cardiovascular. A inflamação periodontal crónica, ao aumentar as citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e o TNF, contribui para o agravamento do risco cardiovascular. O tratamento periodontal intensivo, embora inicialmente associado a um aumento temporário da inflamação sistémica, pode, a longo prazo, melhorar a função endotelial e reduzir o risco cardiovascular, destacando a importância do controlo periodontal na prevenção destas doenças (Biocodex Microbiota Institute, 2023; Lee et al., 2021).

Por fim, tomemos o exemplo da artrite reumatoide, uma doença sistémica autoimune que está intimamente ligada à disbiose da microbiota oral, nomeadamente no contexto da doença periodontal. Bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella sp.* e

Fusobacterium nucleatum desempenham um papel central na citrulinação das proteínas, um processo-chave que desencadeia a resposta autoimune na artrite reumatoide. Esta relação é bidirecional: a inflamação crônica devido à artrite reumatoide aumenta a suscetibilidade à doença periodontal, enquanto a disbiose periodontal exacerba a inflamação sistêmica, agravando assim os sintomas da doença sistêmica (Corrêa, et al., 2019; Graves et al., 2019). Existe evidência de um aumento de 82% no risco de artrite reumatoide associado à periodontite. O tratamento periodontal não cirúrgico pode melhorar alguns marcadores bioquímicos da artrite reumatoide, realçando a importância do controle oral no tratamento de pacientes artríticos (Biocodex Microbiota Institute, 2023).

As doenças sistêmicas partilham frequentemente fatores de risco comuns, levando a um aumento da resposta inflamatória quando ocorre um desequilíbrio. Por exemplo, doenças como a doença de Crohn, a diabetes *mellitus* ou a artrite reumatoide alteram a resposta do hospedeiro às bactérias orais, aumentando a inflamação local. Esta inflamação periodontal pode então perturbar a competição entre espécies bacterianas, modificando a composição da microbiota e acentuando a sua patogenicidade. Estas doenças sistêmicas reduzem frequentemente a diversidade microbiana, aumentando as bactérias patogênicas. No entanto, a interação entre a inflamação e a microbiota requer mais investigação para compreender melhor este mecanismo complexo (Graves et al., 2019).

Existe uma interação dinâmica entre o ambiente oral e sistêmico e a composição da microbiota oral. As provas acumuladas mostram que a microbiota oral é única para cada indivíduo e permanece relativamente estável desde que a saúde oral e geral seja mantida. Existe, portanto, um efeito bidirecional entre a doença sistêmica e a microbiota oral (Lee et al., 2021).

3. CONCLUSÃO

A relação entre a diversidade da microbiota oral e a doença sistémica, em particular a doença de Crohn, é uma nova e excitante área de investigação que realça a interligação entre a saúde oral e o estado geral do organismo. A microbiota oral, um ecossistema complexo constituído por bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos, desempenha um papel crucial na manutenção da homeostasia oral e sistémica. A sua diversidade, garantia de resiliência e estabilidade, parece ser um fator determinante na prevenção da disbiose, que pode conduzir a patologias locais e sistémicas.

Os resultados obtidos nesta tese mostram que existe uma alteração significativa da microbiota oral em pacientes com doença de Crohn, caracterizada por uma redução da sua diversidade e uma sobre-representação de certas estirpes patogénicas. Esta disbiose, ligada aos distúrbios imunitários e inflamatórios sistémicos associados à doença de Crohn, evidencia uma relação bidirecional entre a inflamação intestinal e as alterações da microbiota oral. Por outras palavras, a inflamação sistémica crónica específica da doença de Crohn parece ter um impacto direto na composição da microbiota oral, favorecendo assim condições propícias ao desenvolvimento da doença periodontal e de outras infeções orais.

O inverso também parece ser verdadeiro: a disbiose oral poderia, através da circulação sistémica, ter uma influência negativa na microbiota intestinal, agravando a inflamação e exacerbando os sintomas da doença de Crohn. Esta hipótese abre novas perspetivas para a importância do tratamento preventivo e curativo das condições orais em pacientes que sofrem de doença inflamatória intestinal crónica. De facto, uma abordagem terapêutica integrativa, que tenha em conta a saúde oral, pode desempenhar um papel fundamental no controle global da doença de Crohn.

Este trabalho salienta, portanto, a importância de uma visão holística da saúde, na qual a componente oral já não deve ser vista como um elemento isolado, mas como um elo essencial no equilíbrio sistémico. O controle da disbiose oral, nomeadamente através de intervenções orientadas para a microbiota (como a utilização de probióticos ou a modulação da higiene oral), poderá representar uma forma promissora de melhorar a qualidade de vida dos doentes que sofrem de doença de Crohn e, potencialmente, de outras doenças sistémicas associadas a desequilíbrios na microbiota oral. Torna-se, assim,

essencial incluir a dimensão oral no acompanhamento e tratamento das doenças sistêmicas, demonstrando uma maior interdependência entre as disciplinas médicas do que poderia parecer à partida.

Em conclusão, a compreensão da relação entre a diversidade da microbiota oral e a doença sistêmica, utilizando a doença de Crohn como exemplo, não só contribui para o nosso conhecimento dos mecanismos patogénicos destas condições, como também abre caminho a estratégias terapêuticas inovadoras e multidimensionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721-5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- Afonso, Á. O., Leitão, K. B. M., Araújo, F. R. C., Pereira, A. L., Girard, B. P., Nascimento, W. S., Santos, P. M., Santos, E. A., & Oliveira Neto, J. L. (2021). Oral and maxillofacial manifestations of Crohn's disease: An integrative review. *Research, Society and Development*, 11(13), e442111335459. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.35459>
- Al-Shehri, S. S., Sweeney, E. L., Cowley, D. M., Liley, H. G., Ranasinghe, P. D., Charles, B. G., Shaw, P. N., Vagenas, D., Duley, J. A., & Knox, C. L. (2016). Deep sequencing of the 16S ribosomal RNA of the neonatal oral microbiome: a comparison of breast-fed and formula-fed infants. *Scientific Reports*, 6, 38309. <https://doi.org/10.1038/srep38309>
- Avila, M., Ojcius, D. M., & Yilmaz, Ö. (2009). The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA and Cell Biology*, 28(8), 405-411. <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0874>
- Barboza-Solís, C., & Acuña-Amador, L. A. (2020). The oral microbiota: A literature review for updating professionals in dentistry. Part I. *ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences*, 22(3), 59-68. <https://doi.org/10.15517/IJDS.2020.39178>
- Biocodex Microbiota Institute. (2023). *Microbiote buccal et maladies chroniques*. Gentilly : Biocodex Microbiota Institute. <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/microbiota-mag-appel-textes>
- Cheifetz, A. S. (2013). Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 309(20), 2150–2158. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4466>
- Cherbi, S., & Wierzbica, C. B. (2009). Manifestations buccales des maladies systémiques : La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, 246, 113-127. <https://doi.org/10.1051/aos/2009002>
- Corrêa, J. D., Fernandes, G. R., Calderaro, D. C., Mendonça, S. M. S., Silva, J. M., Albiero, M. L., Cunha, F. Q., Xiao, E., Ferreira, G. A., Teixeira, A. L., Mukherjee, C., Leys, E. J., Silva, T. A., & Graves, D. T. (2019). Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Scientific Reports*, 9(1), 8379. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44674-6>
- Costalonga, M., & Herzberg, M. C. (2014). The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*, 162(2PtA), 22-38. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>
- CUF. (2020, 12/06). *Doença de Crohn*. CUF Saúde. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-de-crohn>
- Deo, P. N. & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 122-128. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18

- Docktor, M. J., Paster, B. J., Abramowicz, S., Ingram, J., Wang, Y. E., Correll, M., Jiang, H., Cotton, S. L., Kokaras, A. S., & Bousvaros, A. (2012). Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(5), 935-942. <https://doi.org/10.1002/ibd.21874>
- Elmaghrawy, K., Hussey, S., & Moran, G. P. (2021). The Oral Microbiome in Pediatric IBD: A Source of Pathobionts or Biomarkers? *Frontiers in Pediatrics*, 8, 620254. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.620254>
- Elzayat, H., Malik, T., Al-Awadhi, H., Taha, M., Elghazali, G., & Al-Marzooq, F. (2023). Deciphering salivary microbiome signature in Crohn's disease patients with different factors contributing to dysbiosis. *Scientific Reports*, 13, 19198. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46714-8>
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(7), 1088-1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
- Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Hu, S., Png, E., Gowans, M., Ong, D. E. H., Florez de Sessions, P., Song, J., & Nagarajan, N. (2021). Ectopic gut colonization: A metagenomic study of the oral and gut microbiome in Crohn's disease. *Gut Pathogens*, 13, 13. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00409-5>
- Hua, S., Mok, J., Gowans, M., Ong, D. E. H., Hartono, J. L., & Lee, J. W. J. (2022). Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(10), 1628–1636. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac063>
- Imai, J., Ichikawa, H., Kitamoto, S., Golob, J. L., Kaneko, M., & Nagata, J. (2021). A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *JCI Insight*, 6(23), e148543. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148543>
- Inserm. (2017, 15/06). *Microbiote intestinale: un organe à part entière*. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
- Jia, G., Zhi, A., Lai, P. F. H., Wang, G., Xia, Y., Xiong, Z., Zhang, H., Che, N., & Ai, L. (2018). The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal*, 224(6), 447–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>
- Joshi, S., Moore, A., Mawdsley, J., & Carey, B. (2024). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: A guide to examination. *Frontline Gastroenterology*, 15, 328–335. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2023-102619>
- Katsanos, K. H., Torres, J., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(1), 40–60. <https://doi.org/10.1111/apt.13217>
- Krishnan, K., Chen, T., & Paster, B. J. (2017). A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Diseases*, 23(3), 276-286. <https://doi.org/10.1111/odi.12509>

- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), 8571-8579. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
- Laube, R., Liu, K., Schifter, M., Yang, J. L., Suen, M. K., & Leong, R. W. (2018). Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease: A review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(2), 355-364. <https://doi.org/10.1111/jgh.13866>
- Lauritano, D., Boccalari, E., Di Stasio, D., Della Vella, F., Carinci, F., Lucchese, A., & Petrucci, M. (2019). Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics*, 9(3), 77. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030077>
- Lee, Y. H., Chung, S. W., Auh, Q. S., Hong, S. J., Lee, Y. A., Jung, J., Lee, G. J., Park, H. J., Shin, S. I., & Hong, J. Y. (2021). Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1283. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>
- Monleón-Getino, A., Pujol-Muncunill, G., Méndez Viera, J., Álvarez Carnero, L., Sanseverino, W., Paytuví-Gallart, A., & Martín de Carpi, J. (2023). A pilot study of the use of the oral and faecal microbiota for the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a paediatric population. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1220976. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1220976>
- Muhvić Urek, M., Mijandrusić Sincic, B., & Braut, A. (2016). Oral manifestations of Crohn's disease: A case report. *Sanamed*, 10(3), 205-208. <https://doi.org/10.5937/sanamed1503205M>
- Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrusić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(25), 5655-5667. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5655>
- Pecci-Lloret, M. P., Ramirez-Santisteban, E., Hergueta-Castillo, A., Guerrero-Gironés, J., & Oñate-Sánchez, R. E. (2023). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6450. <https://doi.org/10.3390/jcm12206450>
- Pedersen, A. M. L., & Belstrøm, D. (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *Journal of Dentistry*, 80(Suppl 1), S3-S12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.010>
- Peng, X., Cheng, L., You, Y., Tang, C., Ren, B., Li, Y., Xu, X., & Zhou, X. (2022). Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science*, 14(1), Article 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>
- Qi, Y., Zang, S., Wei, J., Yu, H., Yang, Z., Wu, H., Kang, Y., Tao, H., Yang, M., Jin, L., & Wang, F. (2021). High-throughput sequencing provides insights into oral microbiota dysbiosis in association with inflammatory bowel disease. *Genomics*, 113(2), 664-676. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.063>
- Ranasinghe, I. R., Tian, C., & Hsu, R. (2024). *Crohn Disease*. Treasure Island: StatPearls Publishing.

- Read, E., Curtis, M. A., & Neves, J. F. (2021). The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(10), 731–739. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00488-4>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggianno, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Romani Vestman, N., Chen, T., Lif Holgerson, P., Öhman, C., & Johansson, I. (2015). Oral Microbiota Shift after 12-Week Supplementation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289; A Randomized Control Trial. *PloS one*, 10(5), e0125812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125812>
- Sahin, T., Brygo, A., Delaporte, E., & Ferri, J. (2017). Les manifestations orales de la maladie de Crohn: A propos de neuf cas. *Swiss Dental Journal SSO*, 127(7/8), 643–648.
- Somnineni, H. K., Weitzner, J. H., Venkateswaran, S., Dodd, A., Prince, J., Karikaran, A., Sauer, C. G., Abramowicz, S., Zwick, M. E., Cutler, D. J., Okou, D. T., Chopra, P., & Kugathasan, S. (2021). Site- and Taxa-Specific Disease-Associated Oral Microbial Structures Distinguish Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(12), 1889-1900. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab082>
- Sun, B., Liu, B., Gao, X., Xing, K., Xie, L., & Guo, T. (2021). Metagenomic Analysis of Saliva Reveals Disease-Associated Microbiotas in Patients With Periodontitis and Crohn's Disease-Associated Periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 719411. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.719411>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Veiga, F., Leite, P. M., Ferrão, J., Prates, M. M., & Fonseca, L. S. (2023). Rare Oral Crohn's Disease: A Case Report. *Cureus*, 15(5), e39186. <https://doi.org/10.7759/cureus.39186>
- Wang, J., Feng, J., Zhu, Y., Li, D., Wang, J., & Chi, W. (2022). Diversity and Biogeography of Human Oral Saliva Microbial Communities Revealed by the Earth Microbiome Project. *Frontiers in Microbiology*, 13, 931065. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.931065>
- Xia, K., Gao, R., Wu, X., Sun, J., Wan, J., Wu, T., Fichna, J., Yin, L., & Chen, C. (2022). Characterization of Specific Signatures of the Oral Cavity, Sputum, and Ileum Microbiota in Patients with Crohn's Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 864944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.864944>
- Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., & Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 883-893.