

Sara Margarida Laranjeira Novo

**Importância do Microbioma Oral na Saúde e na Doença**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências Da Saúde

Porto

2019



Sara Margarida Laranjeira Novo

**Importância do Microbioma Oral na Saúde e na Doença**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências Da Saúde

Porto

2019

Sara Margarida Laranjeira Novo

**Importância do Microbioma Oral na Saúde e na Doença**

Atesto a originalidade deste trabalho

---

*Sara Margarida Laranjeira Novo*

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da Professora  
Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina

## **Resumo**

O conjunto de comunidades microbianas que colonizam o nosso organismo designa-se de microbioma humano e participa em múltiplas funções no nosso organismo. O microbioma humano está amplamente distribuído pelos diversos compartimentos do nosso organismo e é altamente diversificado e variável entre indivíduos.

De forma a estudar esta diversidade de seres, bem como o seu papel na saúde e doença do seu hospedeiro, foi criado o projeto microbioma humano.

A cavidade oral é a porta de entrada do trato gastrointestinal e todos os microrganismos residentes têm um papel fundamental na harmonia entre a saúde e a doença, não apenas localmente, como também sistemicamente.

A boca humana é composta por várias estruturas, sendo que cada uma delas contém o seu próprio microbioma, uma vez que os distintos locais proporcionam diferentes condições e nutrientes, ideais para o crescimento de certas comunidades em detrimento de outras.

A cavidade oral é composta por centenas de espécies microbiológicas, em que todas estabelecem relações complexas entre si e com o hospedeiro. Num adulto saudável, o microbioma oral inclui bactérias, archaea, fungos, protozoários e vírus.

O microbioma oral é extremamente importante para saúde do indivíduo, pois uma pequena alteração pode levar a diversas condições patológicas.

De forma a prevenir patologias orais (como cáries, periodontites ou até o cancro oral) e sistémicas, tais como a diabetes, doenças cardíacas e infeções sistémicas, é necessário que o microbioma oral esteja em sintonia e equilíbrio com o hospedeiro.

Assim, a higiene oral, a redução da ingestão de açúcares e uma alimentação equilibrada, são fatores cruciais para a manutenção de um microbioma oral equilibrado e manutenção de um sistema imunitário íntegro.

**Palavras-chave:** Microbioma Humano, Microbioma Oral, Cavidade Oral, Saúde Oral e Saúde Sistémica.

## **Abstract**

The set of microbial communities that colonize our organism is called human microbiome and it participates in multiple functions in our organism. The human microbiome is widely distributed throughout the various compartments of our organism and is highly diverse and variable among individuals.

In order to study this diversity of beings, as well as their role in the health and disease of their host, the human microbiome project was created.

The oral cavity is the gateway to the gastrointestinal tract and all resident microorganisms play a key role in the harmony between health and disease, not only locally but also systemically.

The human mouth is composed of several structures, each of which contains its own microbiome, as different sites provide different conditions and nutrients, ideal for the growth of certain communities over others.

The oral cavity is composed of hundreds of microbiological species, all of which establish complex relationships with each other and with the host. In a healthy adult, the oral microbiome includes bacteria, archaea, fungi, protozoa and viruses.

The oral microbiome is extremely important for the health of the individual because a small change can lead to various pathological conditions.

In order to prevent oral pathologies (such as decays, periodontitis or even oral cancer) as well as systemic pathologies such as diabetes, heart disease and systemic infections, the oral microbiome must be in tune and balance with the host.

Thus, oral hygiene, reduced sugar intake and a balanced diet are crucial factors for maintaining a balanced oral microbiome and a healthy immune system.

**Keywords:** Human Microbiome, Oral Microbiome, Oral Cavity, Oral Health and Systemic Health.

## **Agradecimentos**

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar, o meu enorme agradecimento à Professora Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina, por toda a disponibilidade demonstrada, simpatia e otimismo que me transmitiu durante a realização de todo o trabalho.

À Universidade Fernando Pessoa, e a todos os docentes que me proporcionaram todas as ferramentas para me tornar numa profissional capacitada.

Às minha entidade patronal e colegas de trabalho que me facilitaram sempre os horários de modo a concluir os meus objetivos.

Ao meu namorado pela ajuda demonstrada, por me apoiar em todos os momentos e por me incentivar a nunca desistir.

Por último, mas não menos importante, um agradecimento especial à minha família por todos os sacrifícios que fizeram para eu conseguir concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, por toda a confiança depositados em mim e nas minhas capacidades.

## Índice

Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	vii
I. Introdução .....	11
II. Microbioma Humano.....	13
III. Microbioma Oral.....	15
1. Composição do Microbioma Oral .....	17
i. Colonização Oral Bacteriana .....	19
ii. Colonização Oral Fúngica.....	22
iii. Colonização Oral Vírica.....	24
iv. Colonização Oral Arquea.....	25
IV. Microbioma Oral e o seu papel na saúde.....	26
V. Microbioma Oral e o seu papel na doença.....	28
VI. Relação entre o Microbioma Oral e a Patologia Oral.....	29
1. Cáries.....	30
2. Doenças Periodontais .....	32
3. Cancro oral .....	34
VII. Relação entre o Microbioma Oral e a Patologia Sistémica .....	36
1. Diabetes .....	37

2.	Doenças Cardiovasculares.....	39
3.	Infeções Sistêmicas.....	41
VIII.	Conclusão.....	42
IX.	Bibliografia.....	43

## Índice de figuras

Figura 1-Microbioma Humano (Adaptado de (Blum, 2017)). .....	13
Figura 2-Biofilme oral de um adulto (Adaptado de (Larsen et al., 2017)).....	15
Figura 3 - O bacterioma oral central (Adaptado de (Sampaio-Maia et al., 2016)).....	21
Figura 4 - Composição fúngica oral presente numa amostra de lavagem bucal de 20 indivíduos saudáveis (Adaptado de (Ghannoum et al., 2010)).....	23

## I. Introdução

Apenas 10% das células existentes no nosso organismo pertencem a células humanas, as restantes correspondem a microrganismos comensais que habitam conosco e que desempenham papéis extremamente importantes a diversos níveis (He *et al.*, 2015).

O conjunto de comunidades microbianas que colonizam o nosso organismo designa-se de Microbioma Humano e participa em múltiplas funções metabólicas, fisiológicas e imunológicas. Assim, pequenas alterações na sua composição podem resultar em consequências significativas para a nossa saúde (Chimeno-Kustner *et al.*, 2017).

O Microbioma Humano está distribuído pelos diversos compartimentos do nosso organismo e é amplamente diversificado e variável entre indivíduos, sendo o trato gastrointestinal o local que alberga a maior variedade de microrganismos no nosso organismo (Chimeno-Kustner *et al.*, 2017).

De forma a fornecer todas as ferramentas, métodos, dados e outros recursos, em 2008 foi criado o Projeto Microbioma Humano (PMH) com o propósito de criar bases de pesquisa que possibilitem a caracterização do Microbioma Humano, bem como a análise do seu papel na saúde e doença das pessoas (Proctor, 2016).

A cavidade oral é a porta de entrada do trato gastrointestinal e todos os microrganismos residentes têm um papel fundamental na harmonia entre a saúde e a doença, não apenas localmente, como também sistemicamente (Sampaio-Maia *et al.*, 2016). É constituída por um epitélio escamoso estratificado queratinizado, um epitélio não queratinizado e estruturas rígidas – os dentes. Cada um destes locais promove um ambiente distinto e, como tal, o desenvolvimento de diferentes grupos de microrganismos, formando nichos diferenciados dentro da cavidade oral (Struzycka, 2014).

Se o termo ‘Microbioma Humano’ - é usado para designar a totalidade de microrganismos que vivem em simbiose com o Ser Humano, podemos nomear de Microbioma Oral o conjunto específico de microrganismos que habitam na boca humana (He *et al.*, 2015).

Na boca podem ser encontrados diferentes tipos de microrganismos: bactérias, fungos, protozoários, vírus e arquea, cada um desempenhando as suas próprias funções, mas interagindo uns com os outros e com o hospedeiro, de modo a manter o equilíbrio para a manutenção da saúde (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Durante os dois primeiros meses de vida de uma criança, as bactérias colonizam apenas as superfícies da mucosa. Após erupção dos dentes, surgem as superfícies duras, que são posteriormente colonizados pelos microrganismos. Com o avançar da idade, o Microbioma Oral está em constante transformação e desenvolvimento e, para ele contribuem inúmeros fatores tais como a alimentação, o surgimento da dentição de leite e definitiva, extrações dentárias, cáries, alimentação, temperatura, pH, entre outros (Struzycka, 2014).

Como foi referido anteriormente, as interações entre o microbioma e o hospedeiro permitem a manutenção do estado de saúde. Para alcançar esta harmonia é necessário considerar a microflora e o hospedeiro como um todo. Porém, desequilíbrios na microflora oral podem originar efeitos prejudiciais para a saúde do ser humano, sendo a cárie e as doenças periodontais as patologias orais mais comuns. No entanto, o Microbioma oral não afeta apenas a cavidade oral, podendo ser responsável por desencadear outras patologias sistêmicas, tais como infecções, diabetes e outros distúrbios cardiovasculares (Sampaio-Maia et al., 2016).

O principal objetivo desta dissertação é realizar uma revisão bibliográfica, atual, acerca da forma como o microbioma oral influencia a saúde e a doença num ser humano, bem como descrever os microrganismos mais prevalentes que colonizam os diferentes habitats da cavidade oral.

## II. Microbioma Humano

Estima-se que mais de 100 trilhões de microrganismos colonizam os seres humanos, estabelecendo-se entre eles uma relação de simbiose de extrema importância para a saúde e doença das pessoas (Wang *et al.*, 2017).

Logo após o nascimento, os seres humanos são colonizados por microrganismos comensais que rapidamente proliferam, formando um ecossistema altamente diversificado durante todo o desenvolvimento do hospedeiro. Esse ecossistema designa-se de Microbioma Humano e a sua composição e função modificam com inúmeras variáveis, designadamente: sexo, idade, raça, habitat, alimentação, antibioterapia, entre outros (Wang *et al.*, 2017).

Cada local do corpo humano apresenta a sua própria microflora (Figura 1), sendo um nicho altamente especializado e individualizado, composto por associações microbianas que estabelecem interações entre elas e o hospedeiro (Chimeno-Kustner *et al.*, 2017).

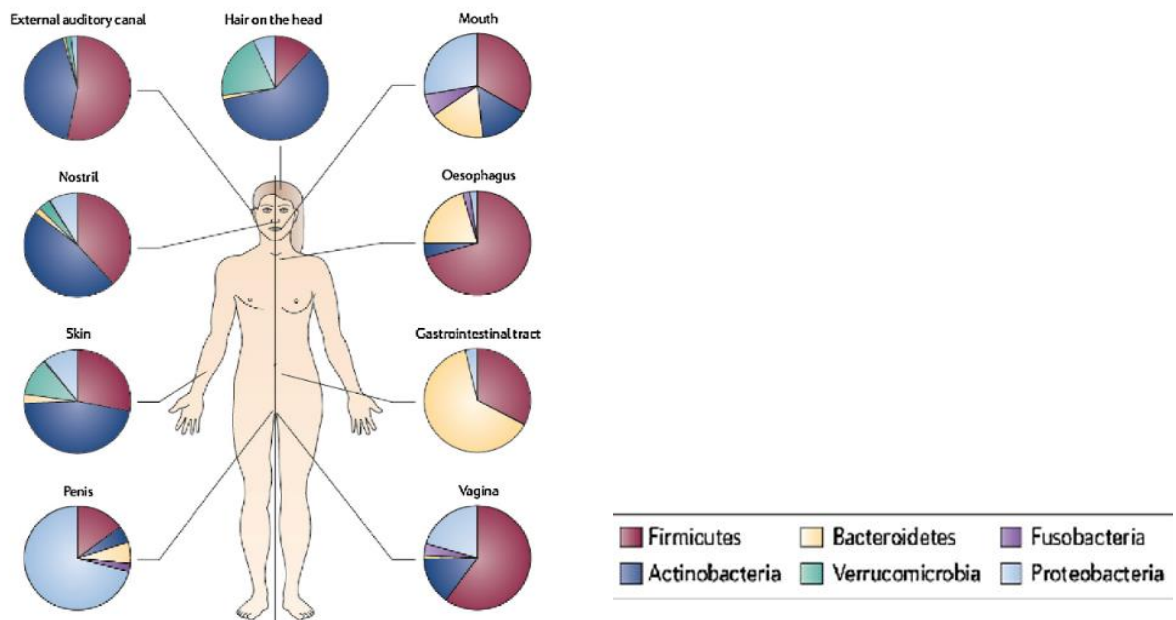


Figura 1-Microbioma Humano (Adaptado de (Blum, 2017)).

As relações estabelecidas entre hospedeiro e microrganismos podem apresentar efeitos benéficos para os seres humanos, tais como a síntese de compostos, auxílio nos processos digestivos, fornecimento de nutrientes essenciais, prevenção da proliferação de microrganismos patogênicos oportunistas, manutenção da homeostasia, entre muitos outros (Proctor, 2016).

Por exemplo, apenas a flora intestinal consegue digerir certas fibras alimentares que o estômago e o intestino delgado não estão capacitados a fazê-lo. Para além disto, a microbiota intestinal fornece vitaminas ao hospedeiro, nomeadamente folatos, vitamina K, biotina (vitamina B<sub>7</sub>), riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) e provavelmente outras vitaminas do grupo B (Wang *et al.*, 2017).

Por outro lado, desequilíbrios na microflora, designados de disbiose, podem resultar em efeitos prejudiciais para a saúde do hospedeiro, sendo a infeção a consequência mais comum (Chimeno-Kustner *et al.*, 2017).

Numerosos estudos já revelaram a estrita relação entre disbiose microbiota e infeção, sendo que esta pode ser causada por microrganismos pertencentes à flora ou invasores. A infeção por outros microrganismos pode também alterar a microflora normal. Por exemplo, a infeção por *Clostridium difficile* altera significativamente a flora intestinal. Também a presença de certos vírus, nomeadamente o vírus da imunodeficiência humana ou o vírus da hepatite B, modificam claramente a microbiota (Wang *et al.*, 2017).

Como referi anteriormente, estes microrganismos interagem uns com os outros e com o próprio hospedeiro estabelecendo relações simbióticas importantíssimas para o bem-estar do ser humano. De forma a fornecer todas as ferramentas, métodos, dados e outros recursos, em 2008 foi criado o Projeto Microbioma Humano (PMH) com o propósito de criar bases de pesquisa que possibilitem a caracterização do Microbioma Humano, bem como a análise do seu papel na saúde e doença das pessoas (Proctor, 2016).

Espera-se que pesquisas futuras forneçam mais explicações acerca deste tema, possibilitando avanços na predição da função microbiota, novos modelos de interação microbiota e novas abordagens de simulação (Wang *et al.*, 2017).

### III. Microbioma Oral

O processo de colonização da mucosa oral inicia-se logo após o nascimento através da aderência dos microrganismos pioneiros às superfícies orais. Esta colonização primária desencadeia alterações no ambiente bucal devido à produção e excreção de metabolitos, potencializando o crescimento de outras estirpes. Com o avançar da idade aumenta a diversidade e a complexidade microbiológica, dando origem a ecossistemas altamente diversificados na fase adulta (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

A multiplicidade destes ecossistemas deve-se aos diferentes habitats existentes na cavidade oral, entre os quais se destacam a saliva, superfícies do tecido mole, língua e superfícies do tecido duro (dentes). Isto é, estes distintos locais proporcionam diferentes condições e nutrientes, ideais para o crescimento de certas comunidades em detrimento de outras (Zhang *et al.*, 2018).

O principal desafio dos microrganismos colonizadores é sobreviver à resposta imunitária do hospedeiro. Para tal, muitos deles formam biofilmes, ou seja, comunidades microbianas mistas, metabolicamente ativas, compostas por microrganismos comensais e potenciais patogênicos, incorporados numa matriz complexa autoproduzida constituída por polímeros orgânicos (polissacarídeos e proteínas) aderidos às superfícies da mucosa (Larsen *et al.*, 2017).

O biofilme bucal de um adulto tem natureza polimicrobiana, podendo conter cerca de 100 espécies de microrganismos. Geralmente, são dominados pelas bactérias embora possam conter leveduras, protozoários e vírus. A constituição do biofilme em desenvolvimento é determinada por fatores ecológicos locais e diferencia-se significativamente nas diversas superfícies da boca e de indivíduo para indivíduo, dando origem a nichos muito diferenciados – Figura 2 (Larsen *et al.*, 2017).



Figura 2-Biofilme oral de um adulto

(Adaptado de (Larsen et al., 2017)).

Também as condições ambientais da cavidade oral contribuem para a composição e desenvolvimento dos biofilmes. As variáveis que mais afetam o crescimento microbiano são pH, potencial redox, condições atmosféricas, salinidade e atividade da água da saliva (Avila. *et al.*, 2009).

De todas as condicionantes apresentadas a saliva é a que mais afeta a composição dos biofilmes orais. Está encarregue da entrega de nutrientes (péptidos e hidratos de carbono) parcialmente dissolvidos, lubrificação para a digestão, regulação da temperatura e defesa do hospedeiro (Avila. *et al.*, 2009).

Regra geral, os biofilmes apresentam uma elevada densidade populacional, o que os torna mais virulentos do que as espécies isoladas. No entanto, o aumento do número de microrganismos não é o principal motivo do aumento da resistência. O facto de ostentarem uma diferente arquitetura, aderência às superfícies, matrizes extracelulares e a capacidade de transcrever genes, confere-lhes uma maior resistência à tensão mecânica e a compostos antibacterianos (Arweiler *et al.*, 2016).

Os biofilmes presentes na cavidade oral fazem parte do microbioma oral residente que, regra geral, são benéficos para o ser humano. Mais concretamente, a microflora oral aumenta a resistência à infeção contra microrganismos patogénos exógenos, uma vez que interage com o sistema imunológico, estabelecendo uma relação simbiótica benéfica para ambos (Larsen *et al.*, 2017).

No entanto, se esta homeostasia for perturbada pode originar alterações na composição dos biofilmes orais, podendo desencadear doenças. São inúmeros os fatores que podem provocar disbiose na cavidade oral, tais como alterações da dieta ou dos hábitos de higiene oral, tratamentos médicos que modifiquem o fluxo salivar, toma de antibióticos, alteração da resposta imunológica do hospedeiro devido à terapêutica ou doenças imunossupressoras (Larsen *et al.*, 2017).

Em suma, a cavidade bucal é um ecossistema extremamente diversificado, dinâmico e único no corpo humano, constituído por diferentes locais, sendo que cada um deles possui um microbioma distinto (Struzycka, 2014).

## 1. Composição do Microbioma Oral

Um dos primeiros trabalhos realizados no campo da microbiologia tradicional foi a descoberta de bactérias em placas dentárias há 400 anos atrás, liderado por Antonie van Leeuwenhoek. Em 1924 Clarke isolou e identificou a primeira bactéria proveniente da mucosa bucal de um indivíduo saudável, *Streptococcus mutans*. Desde então, uma imensidão de microrganismos, provenientes dos diversos habitats da cavidade oral, foram isolados e extensivamente caracterizados (Verma *et al.*, 2018).

Embora haja diferentes estimativas sobre o número total de espécies de microrganismos na cavidade oral, chegou-se a um consenso que o microbioma oral é constituído por aproximadamente 700 espécies, o que o torna a segunda microbiota mais complexa do corpo humano, logo atrás do intestino (Zhang *et al.*, 2018).

Estas estimativas baseiam-se em anos de identificação tradicional de estirpes, mais concretamente estudos de caracterização cultural e fenotípica e, sobretudo, de identificação de bactérias com estudos moleculares independentes usando análises comparativas do gene 16S rRNA e como marcador fúngico 18S rDNA, designadas de técnicas de sequenciamento de nova geração (Krishnan *et al.*, 2017).

De todas as espécies que residem na boca de um ser humano, apenas 70% são cultiváveis, sendo que as restantes 30% pertencem ao grupo dos microrganismos incultiváveis. Dentro das espécies cultiváveis, apenas 57% foram designadas (Krishnan *et al.*, 2017).

Tendo em conta estas limitações, os estudos revelam que os géneros de bactérias com maior representação em indivíduos saudáveis são: *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Nisseria*, *Haemophilis*, *Eubactérias*, *Lactobacterium*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* (Avila. *et al.*, 2009).

A cavidade oral é composta por centenas de espécies microbiológicas, em que todas estabelecem relações complexas entre si e com o hospedeiro. Num adulto saudável, o microbioma oral inclui bactérias, arquea, fungos, protozoários e vírus. O número exato de microrganismos presentes na cavidade oral, bem como as espécies que a compõem variam de indivíduo para indivíduo. No entanto, existem evidências de um microbioma

oral central, isto é, um conjunto de microrganismos comum à maioria dos seres humanos, essenciais no equilíbrio entre saúde e doença (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

## i. Colonização Oral Bacteriana

As bactérias constituem o mais estudado e abundante grupo taxonômico existente na cavidade oral. O processo de colonização bacteriana na boca inicia-se logo no pós-parto, sendo os cocos de Gram-positivos os microrganismos colonizadores pioneiros, mais concretamente *Streptococcus* (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Por volta dos 5 meses de idade a microbiota oral da criança já apresenta alguma diversidade, sendo constituída maioritariamente por bactérias pertencentes aos filos Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria e Spirochaetes, sendo os géneros mais prevalentes *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria* e *Villononella* (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

A erupção dos primeiros dentes e o desenvolvimento de fendas gengivais introduzem no microbioma oral os microrganismos anaeróbios. Nesta fase, as crianças possuem uma menor carga microbiológica, mas maior diversidade do que os seus progenitores (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Com o avançar do tempo, o microbioma oral sofre constantes transformações, uma vez que as comunidades nele presente são afetadas pelas mudanças naturais deste habitat, tais como o aparecimento da dentição definitiva, dieta alimentar, interação com animais domésticos, relação com outras crianças e adultos, uso de antibióticos, ser fumador, entre outros (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Cada microbioma oral é único, tanto a nível da composição como da quantidade de espécies nele presente. No entanto, existem evidências da existência de um grande grupo de microrganismos orais centrais, comum à grande maioria dos seres humanos, que corresponde à microbiota menos variável de um nicho (Zhang *et al.*, 2018).

Num adulto saudável, a comunidade bacteriana oral é dominada por seis principais filos que constituem cerca de 96% do total de bactérias orais, sendo eles: Firmicutes (inclui as espécies *Streptococcus*, *Gemella*, *Eubacterium*, *Selenomonas*, *Veillonella*), Bacteroidetes (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*), Actinobacteria (*Actinomyces*, *Atopobium*, *Rothia*), Proteobacteria (*Neisseria*, *Eikenella*, *Campylobacter*), Fusobacteria (*Fusobacterium* e *Leptotrichia*) e, por último, as Spirochaetes. Entre todos, os Firmicutes constituem cerca de 36,7% da microflora oral, seguindo-se dos Bacteroidetes (17,1%),

Proteobacteria (17,1%), Actinobacteria (11,6%), Spirochaetes (7,9%) e Fusobacteria (5,2%) (Verma *et al.*, 2018).

As restantes bactérias que representam o microbioma mais variável da cavidade oral (correspondem a aproximadamente 4%) são os géneros *Chryseobacterium*, *Anaeroglobus*, *Filifactor*, *Lactobacillus*, *Johnsonella*, *Shuttleworthia*, OD2 (não classificados), *Brachymonas*, *Propiniovibrio*, *Scardovia*, *Olsenella* e *Cryptobacterium* (Verma *et al.*, 2018).

Apesar da microflora oral ser constantemente estudada como um todo, a cavidade bucal abarca variados habitats que expõem diferentes características anatómicas e fisiológicas, tensão de oxigénio, disponibilidade de nutrientes e exposição aos fatores imunológicos do hospedeiro, dando origem a diferentes habitats dentro da mucosa oral – Figura 3 (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Um estudo realizado pelo Projeto Microbioma Humano onde estudaram o bacterioma oral em diversos locais da cavidade em 200 indivíduos saudáveis, mostrou as bactérias mais prevalentes nos diversos nichos que constituem a mucosa – Figura 3 (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

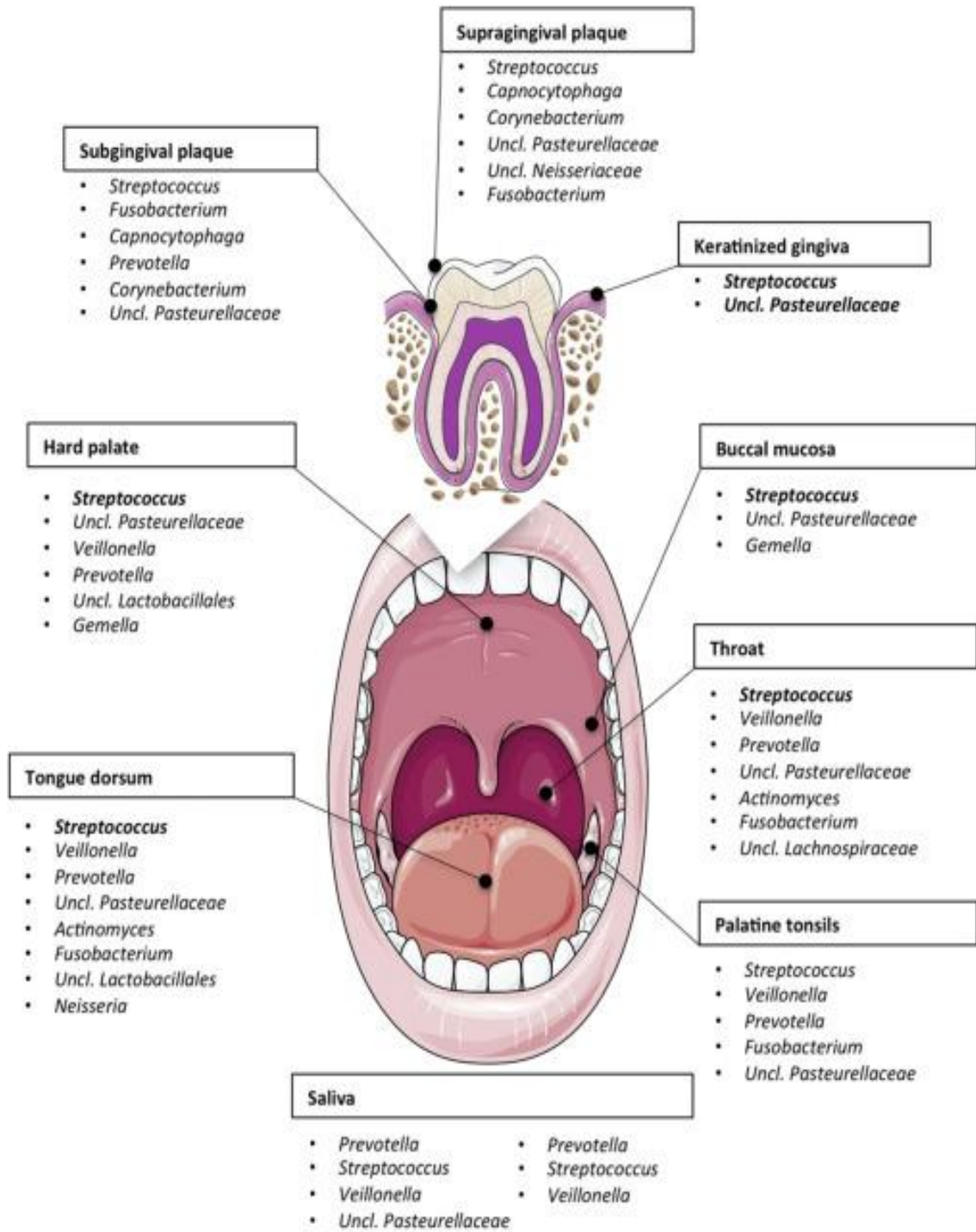


Figura 3 - O bacterioma oral central (Adaptado de (Sampaio-Maia et al., 2016)).

## ii. Colonização Oral Fúngica

Comparativamente com bactérias, os fungos estão presentes em menor número na cavidade oral, mas desempenham um papel bastante significativo na manutenção do equilíbrio do microbioma oral. As bactérias e os fungos constroem interações físicas, químicas e metabólicas, essenciais para o estabelecimento de relações simbióticas e manutenção de uma ecologia oral saudável (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Por exemplo, *Candida albicans* tem a capacidade de aderir-se às bactérias orais (e vice-versa), mas também à mucosa. Desta forma, pode servir como uma ponte de conexão entre a mucosa e as bactérias que normalmente não aderem à sua superfície. Este mecanismo favorece as bactérias de diversas formas nomeadamente, evita a sua remoção por fluxo salivar e deglutição, torna-as mais resistentes aos tratamentos com antibióticos e confere uma proteção parcial contra antimicrobianos administrados por dentifrícios. Por outro lado, a glicosiltransferase, produzida e excretada por *Streptococcus mutans*, pode promover sua adesão à *Candida albicans* e o desenvolvimento do biofilme entre espécies (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Até há poucos anos, o único grupo de fungos confirmado como parte da população fúngica oral normal eram espécies pertencentes ao género *Candida*. Com o evoluir das tecnologias de deteção outros fungos foram identificados. O género *Candida* permaneceu como a levedura mais prevalente na cavidade oral, no entanto também foram detetados fungos filamentosos, incluindo *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Fusarium*, *Cryptococcus* e *Aspergillus* entre outros géneros (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Com o propósito de caracterizar os fungos existentes no microbioma oral foi realizado um estudo a 20 indivíduos saudáveis, cujas amostras eram provenientes das lavagens bucais. Neste estudo foram identificadas 101 espécies de fungos, sendo que 11 se tratavam de géneros não cultiváveis e 74 de géneros cultiváveis. Verificaram ainda que cada indivíduo apresentava entre 9 a 23 espécies de fungos na cavidade oral. (Ghannoum *et al.*, 2010).

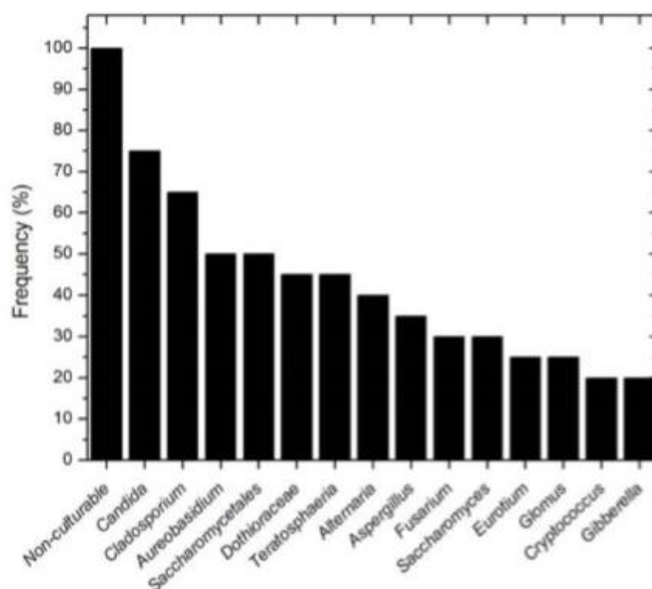


Figura 4 - Composição fúngica oral presente numa amostra de lavagem bucal de 20 indivíduos saudáveis (Adaptado de (Ghannoum et al., 2010)).

Através da análise da Figura 4 podemos concluir que a *Candida* encontra-se presente em 75% dos participantes. De seguida encontra-se o *Cladosporium* (65%), *Aureobasidium* (50%), *Saccharomycetales* (50%), *Aspergillus* (35%), *Fusarium* (30%) e o *Cryptococcus* (20%) (Ghannoum *et al.*, 2010).

A presença das espécies *Aspergillus*, *Fusarium* e *Cryptococcus* na cavidade oral de indivíduos saudáveis é inesperada, uma vez que se tratam de fungos patogénicos. É provável que a patogenicidade destes fungos seja controlada, em indivíduos saudáveis, por outros microrganismos da microflora oral, bem como por um sistema imunológico eficiente. No entanto, em caso de desequilíbrio desta homeostasia podem causar doenças (Ghannoum *et al.*, 2010).

Como referi anteriormente, o género *Candida* é a levedura mais prevalente na cavidade oral. As espécies de *Candida* mais abundantes neste estudo foram *Candida albicans* (40% dos indivíduos), seguidas por *C. parapsilosis* (15%), *C. tropicalis* (15%), *C. khmerensis* (5%) e *C. metapsilosis* (5%) (Ghannoum *et al.*, 2010).

### iii. Colonização Oral Vírica

O conjunto de vírus encontrados nos seres humanos, designado de viroma humano, é altamente complexo e o seu papel na saúde e no status da doença ainda precisa ser clarificado (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Existem poucas informações sobre o viroma oral. Acredita-se que grande parte dos vírus orais são bacteriófagos, ou seja, infetam as bactérias e que a sua presença está relacionada com a imensa quantidade de bactérias existentes na cavidade oral (He *et al.*, 2015).

Pensa-se que os bacteriófagos são extremamente relevantes para a regulação da diversidade microbiana, uma vez que estudos recentes demonstraram como as bactérias podem interagir e ser moduladas pelas comunidades de vírus (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Ao contrário das bactérias e dos fungos, os vírus presentes na cavidade oral estão maioritariamente associados a doenças, não trazendo grandes benefícios para o hospedeiro (He *et al.*, 2015).

Por exemplo, os vírus da caxumba (parotidite epidémica) e da raiva infetam as glândulas salivares e, como tal, esses vírus são encontrados na saliva dos indivíduos afetados. Da mesma forma, vírus transmitidos pelo sangue, como os vírus da hepatite e o HIV, podem encontrar-se no fluído gengival, e vírus que causam infeções no trato respiratório superior estarão claramente presentes na boca durante a fase aguda (Wade, 2013).

O vírus Herpes Simplex também pode ser encontrado na cavidade oral (gânglio do trigêmeo), na forma latente após uma infeção primária. Também o vírus do Papiloma Humano pode ser encontrado na cavidade oral, localizando-se frequentemente nas regiões dos lábios e do palato (Slots, 2009).

Por último, também foram relatados outros vírus em amostras de saliva, zaragatoas orais e/ou escarros, obtidas de pacientes infetados, tais como: citomegalovírus, enterovírus (nomeadamente o vírus coxsackie A e B), outros herpes vírus (como varicela-zóster e epsteine Barr), vírus do mosaico do tabaco (em fumadores), vírus da hepatite A, B e C, influenza, sarampo, poliomavírus, rinovírus, rubéola, dengue e vírus do ébola (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

#### iv. Colonização Oral Arquea

Arquea ou Archaea é um domínio distinto da vida, diferente das bactérias. Apresentam parede celular e membranas únicas, bem como vias metabólicas e enzimas distintas. Estes microrganismos têm a capacidade de sobreviver e prosperar sob condições extremas (Moissl-Eichinger *et al.*, 2018).

No microbioma oral, as arqueas representam uma pequena minoria, restringindo-se a um pequeno número de filotipos de metanógenos (anaeróbios estritos que produzem metano), são elas *Thermoplasmatales*, *Methanobrevibacter*, *Methanobacterium*, *Methanosarcina*, and *Methanosphaera* (Zhang *et al.*, 2018).

Embora a relação entre arquea e hospedeiro humano ainda não esteja totalmente compreendida, pensa-se que estes microrganismos possam desempenhar um papel no estabelecimento de certas patologias nas mucosas, favorecendo o crescimento de certos grupos bacterianos (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Estes microrganismos podem ser detetados em indivíduos saudáveis, mas sua prevalência está aumentada em indivíduos com periodontite e infecções endodônticas (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

#### IV. Microbioma Oral e o seu papel na saúde

Como referi anteriormente, a cavidade oral alberga centenas de espécies microbianas que estabelecem relações complexas e intrincadas entre si e com hospedeiro. Num adulto saudável, o microbioma oral pode incluir bactérias, arquea, fungos, protozoários e vírus (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

A simples presença da microflora oral na boca impede a colonização por microrganismos transitórios e potencialmente patógenos, por um mecanismo designado de resistência à colonização. Tal ocorre porque todas as superfícies da cavidade oral estão colonizadas por microrganismos comensais, o que impossibilita a ligação dos microrganismos patógenos e, conseqüentemente impede-os de causarem infeção. A importância deste mecanismo pode ser observada aquando do uso de antibacterianos, em que a flora comensal é destruída e podem ocorrer infeções por patógenos oportunistas, como espécies de *Candida* e *Staphylococcus aureus* (Samaranayake *et al.*, 2017).

Para além disto, algumas bactérias comensais mostraram-se resistentes à colonização por microrganismos oportunistas. Por exemplo, estirpes K12 de *Streptococcus salivarius* produzem bacteriocinas que impedem o crescimento de espécies de Gram-negativas associadas a periodontites e demonstraram benefícios no controlo da halitose *in vivo* (Wade, 2013).

Existem ainda inúmeros mecanismos conhecidos pelos quais o microbioma oral residente impede a colonização por organismos patógenos. Nomeadamente, a produção de fatores inibidores do crescimento (por exemplo o peróxido de hidrogénio) que afetam a viabilidade dos microrganismos patógenos oportunistas. Do mesmo modo, a produção de metabolitos, como ácidos carboxílicos de cadeia curta, que baixam o pH do local e criam condições desfavoráveis para o seu crescimento. Por último, a coagregação com microrganismos da mesma espécie (coagregação homotípica) ou com espécies diferentes (heterotípica) de bactérias que permite o desenvolvimento e manutenção de um biofilme multiespécies mais estável e resistente contra invasores e potenciais patogénicos (Samaranayake *et al.*, 2017).

No entanto, a microflora oral não ostenta benefícios apenas para a cavidade oral. Também favorece a saúde cardiovascular através do metabolismo dos nitratos. Aproximadamente  $\frac{1}{4}$  do nitrato ingerido regressa à boca pelo circuito entero-salivar. Os microrganismos orais reduzem os nitratos a nitritos, que por sua vez são absorvidos, e já na corrente sanguínea, convertidos a óxido nítrico. Este composto é fundamental para a saúde vascular, uma vez que mantém a flexibilidade dos vasos sanguíneos e, portanto, possui efeito anti-hipertensor (Wade, 2013).

Em suma, a manutenção da saúde oral depende da presença de um biofilme saudável em todas as superfícies da cavidade oral. Quando, por algum motivo, há desregulação da homeostasia surgem doenças orais e, por vezes, sistêmicas (Sharma *et al.*, 2018).

## V. Microbioma Oral e o seu papel na doença

Como mencionado anteriormente, a microbiota oral altamente diferenciada é uma parte normal da cavidade oral. Tem um papel fundamental na proteção contra a colonização de bactérias patogénicas extrínsecas que podem afetar saúde, não só a oral como também a sistémica (Arweiler *et al.*, 2016).

Quando estas estirpes residentes da cavidade oral são mantidas em equilíbrio, o ecossistema mantém-se saudável. Pelo contrário, a quebra dessa harmonia está associada a doenças. A disbiose caracteriza-se por uma alteração da diversidade e das proporções relativas a cada espécie (Chimeno-Kustner *et al.*, 2017).

Todo indivíduo saudável abriga uma microbiota personalizada contudo, diversos fatores como a alteração dos hábitos alimentares, consumo de tabaco e álcool, stress, desequilíbrio hormonal, doenças concomitantes (como por exemplo a diabetes ou outras infeções adquiridas - HIV), puberdade, falta de higiene bucal, toma de antibióticos, diabetes, entre muitos outros fatores perturbam a comunidade microbiana nativa (Verma *et al.*, 2018).

Por exemplo, indivíduos fumadores possuem na cavidade oral microrganismos que desempenham um papel significativo na geração de várias nitrosaminas cancerígenas específicas para o tabaco. Toxinas estas que alteram drasticamente a microbiota normal de uma cavidade oral saudável (Verma *et al.*, 2018).

Para além disto, foi também demonstrado que portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite B (HBV) apresentam uma flora comensal muito diferente dos indivíduos saudáveis (Wang *et al.*, 2017).

Em suma, as alterações do ecossistema bucal podem causar perda ou alteração da diversidade da comunidade do biofilme e, conseqüentemente, pode traduzir-se em doença (Wang *et al.*, 2017).

## **VI. Relação entre o Microbioma Oral e a Patologia Oral**

O microbioma oral desempenha um papel importante no equilíbrio entre saúde e doença na cavidade oral. A saúde bucal está associada a uma comunidade microbiana mais diversificada que pode responder melhor às mudanças no ambiente (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Porém, regra geral, as doenças bacterianas orais são infecções oportunistas e, portanto, a doença ocorre quando há desregulação da flora comensal, sob circunstâncias e condições adequadas (Krishnan *et al.*, 2017).

Assim, as bactérias são um requisito necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento das patologias orais. Prevê-se que as condições ecológicas do hospedeiro executam um papel fundamental no desenvolvimento destas patologias. Por exemplo, a maioria das pessoas é portadora de *Candida* e, no entanto, raramente desenvolvem candidíase oral (Arweiler *et al.*, 2016).

## 1. Cáries

A cárie dentária é uma das patologias orais mais prevalentes e a principal causa de dor e perda de dentes. Trata-se de uma doença multifatorial cujo desenvolvimento envolve fatores microbianos, genéticos, imunológicos, comportamentais e ambientais (Struzycka, 2014).

Esta patologia é descrita como uma doença crônica que progride muito lentamente na maioria dos indivíduos. A doença raramente é autolimitada e inicia-se com a desmineralização do esmalte, sendo que na ausência de tratamento a cárie progride até à destruição total do dente (Takahashi *et al.*, 2008).

A dieta é um dos fatores mais decisivos associados à elevada prevalência desta patologia. Isto é, a ingestão de elevados níveis de hidratos de carbono, particularmente a sacarose, leva ao aumento da produção de ácidos, o que diminui drasticamente o pH na cavidade oral (Zhang *et al.*, 2018).

Para além disto, em condições de baixo pH, os microrganismos cariogénicos (acidófilos) crescem com eficiência e assumem a posição dominante no biofilme. Os seus metabolitos resultantes da fermentação dos hidratos de carbono são ácidos fracos (ácido láctico, fórmico, acético e propiónico). A presença desses ácidos resulta num maior decréscimo do pH para valores críticos (5,0-5,5), levando à desmineralização dos cristais de hidroxiapatita no esmalte do dente (Struzycka, 2014).

Desta forma, torna-se fulcral conhecer as propriedades acidúricas e acidogénicas das bactérias que colonizam a cavidade oral. De acordo com a maioria dos estudos, *Streptococcus mutans* é o principal agente responsável pela cárie dentária (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

No entanto, existe um grande número de espécies, principalmente de Gram positivo, anaeróbios facultativos, naturalmente presentes no biofilme oral, produtoras de ácido, que também estão associadas ao desenvolvimento de cárie dentária. Estudos de análise genómica demonstraram que a microflora associada a este tipo de lesões é muito mais diversa do que se pensava anteriormente, incluindo espécies como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Scardovia*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces*

*naeslundii*, *Actinomyces israelii*, bem como outras estirpes de *Streptococcus não mutans*, *Veillonella* spp. e ainda, *Candida* spp. (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Em suma, como a maioria dos microrganismos associados à cárie dentária pertencem à microbiota oral comensal, esta patologia é descrita como uma infecção endógena, que ocorre quando alguns membros da microbiota oral adquirem vantagem seletiva sobre outras espécies, alterando o balanço homeostático do biofilme (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

As bactérias cariogênicas e a ingestão de hidratos de carbono são os principais fatores para o desenvolvimento de cáries. No entanto, não são exclusivos. Esta patologia também é determinada pelo estilo de vida, se a higiene for negligenciada, e pelo sistema imunitário do hospedeiro (Struzycka, 2014).

A origem, evolução ou retrocesso da cárie dentária é decidido pelo estado de equilíbrio entre os fatores protetores, a maioria deles componentes da saliva ( $\text{Ca}^{2+}$ , fosfatos, fluoreto, proteínas protetoras da película, componentes antibacterianos da saliva) e fatores patológicos (bactérias cariogênicas, disfunção das glândulas salivares e consumo excessivo de hidratos de carbono). Uma predominância dos fatores patológicos resulta nos processos de desmineralização e, conseqüentemente, cárie dentária (Struzycka, 2014).

Estudos epidemiológicos indicam uma menor incidência de cárie dentária nos países desenvolvidos. Isto deve-se a diversas razões, nomeadamente, à fluoretação das águas, uso de pasta dentífrica com flúor, dieta mais saudável contendo substitutos da sacarose e educação para a saúde oral. Nos países em desenvolvimento, a incidência de cárie dentária ainda permanece num nível muito elevado (Struzycka, 2014).

## 2. Doenças Periodontais

As doenças periodontais são de etiologia polimicrobianas, motivadas pela ação coordenada de um grupo complexo de microrganismos, especialmente de Gram negativo anaeróbios estritos, que inicia-se com uma inflamação e progride até à destruição do periodonto (gengivas, osso e ligamentos). As doenças periodontais abrangem um variado leque de patologias, no entanto as mais comuns são as gengivites e a periodontite (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

A gengivite é a doença periodontal mais prevalente em adultos e caracteriza-se como uma doença inflamatória gengival reversível, sem causar danos no osso ou nos tecidos que suportam os dentes. (Zhang *et al.*, 2018).

A periodontite ocorre quando a gengivite não tratada progride para a perda da gengiva, osso e ligamento, com conseqüente formação de ‘bolsas’ periodontais que, eventualmente, podem levar à perda do dente (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Potenciais patógenos têm vindo a ser associados às doenças periodontais, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e espécies de *Treponema* e *Prevotella*. No entanto, na maior parte das vezes, as doenças periodontais são resultado de uma combinação de espécies pertencentes à microflora comensal, em vez de um único agente etiológico específico. Os autores definiram cinco complexos, dos quais o “complexo laranja” e o “complexo vermelho” eram os mais comumente associados às doenças periodontais. O complexo laranja é composto por *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* e *Fusobacterium nucleatum*, enquanto que o complexo vermelho é formado pela *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (Krishnan *et al.*, 2017).

Embora a gengivite e a periodontite sejam iniciadas e sustentadas pelo biofilme microbiano da placa dentária, fatores genéticos e ambientais do hospedeiro influenciam o desenvolvimento e progressão da doença. Mais uma vez, a doença surge quando o equilíbrio entre o biofilme microbiano e o hospedeiro é quebrado, devido à disbiose ou reação imune exagerada do hospedeiro à presença microbiana (Kinane *et al.*, 2017).

Existem diversos fatores de risco, alguns dos quais modificáveis, que poderão induzir as doenças periodontais. O tabagismo é um importante fator de risco para periodontite crônica. Vários estudos demonstraram taxas de progressão mais altas e perda dentária em fumadores. Para além disso, os sinais de inflamação gengival em fumadores estão mais dissimulados, devido à vasoconstrição e à queratinização do tecido (Kinane *et al.*, 2017).

A diabetes mellitus é a doença sistémica mais prevalente e pesquisada que predispõe à periodontite. A prevalência e a gravidade da periodontite aumentam em indivíduos com diabetes mellitus de longa duração e, em particular, em pacientes com diabetes mellitus não controlados. Por outro lado, a periodontite crônica pode ter um efeito negativo no controle metabólico em indivíduos com diabetes, pois contribui para um aumento da carga inflamatória e aumenta a resistência à insulina. Para além dos referidos, o stress, HIV e a predisposição genética também são fatores de risco que predispõem às doenças periodontais (Kinane *et al.*, 2017).

### 3. Cancro oral

Outra circunstância que deve ser considerada ao abordar o papel do microbioma na doença bucal é o cancro oral. Esta patologia engloba um conjunto de tumores malignos que podem ocorrer em qualquer tecido da cavidade oral e a sua incidência tem vindo a aumentar. O carcinoma das células escamosas ou epidermóides é geralmente considerado o oitavo cancro mais comum em todo o mundo e é responsável por mais de 90% de todos os tumores orais. Apesar dos recentes avanços terapêuticos, a taxa de sobrevivência em 5 anos é de aproximadamente 50%, tornando-o numa das neoplasias mais devastadoras (Healy *et al.*, 2019).

É sabido que a grande maioria dos tumores orais estão relacionados com hábitos de estilo de vida (como o tabaco, consumo de álcool e nozes de betel, falta de higiene bucal) e a idade. O tabaco é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento da doença, com aproximadamente 80% dos casos a ocorrer em fumadores. Evidências epidemiológicas indicam que a combinação do tabaco com bebidas alcólicas aumentam significativamente o risco de desenvolver carcinoma das células escamosas (Healy *et al.*, 2019).

No entanto, aproximadamente 15% dos cancros orais não apresentam estes fatores de risco, sendo que foram sugeridos fatores etiológicos, genéticos, infeções víricas e agentes externos. Recentemente tem havido crescentes evidências sobre um papel das bactérias no cancro oral (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

De facto, foi demonstrado que a falta de higiene oral potencializa o risco de cancro e a sua propagação aos tecidos adjacentes. Por exemplo, estudos em pacientes com perda dentária ou doença periodontal apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro da língua, gastrointestinal ou pancreático (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Diferenças aparentes na composição da microbiota dentro da mucosa tumoral e não tumoral foram relatadas. Espécies como *Peptostreptococcus stomatis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus gordonii*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum*, *Johnsonella ignava* e *Streptococcus parasanguinis* foram altamente associados a tecidos tumorais. Um outro estudo mostrou que as contagens de *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* e *Streptococcus mitis* também se encontravam aumentadas na

saliva de indivíduos com carcinoma das células escamosas (Zhang *et al.*, 2018).

Mais recentemente, concluiu-se que a abundância de Firmicutes (especialmente *Streptococcus*) e Actinobacteria (especialmente *Rothia*) diminuem significativamente nas amostras de tecidos de cancro oral comparativamente com amostras normais contralaterais do mesmo paciente (Healy *et al.*, 2019).

Conclui-se, portanto, que o microbioma oral num indivíduo saudável e em pacientes com cancro oral apresentam diferenças muito significativas. Tais diferenças permitem que algumas espécies microbianas possam ser utilizadas como marcadores salivares para a deteção precoce de tumores orais. Desta forma, o elevado grau de especificidade bacteriana encontrada no cancro de boca poderá, também, contribuir para novas estratégias de prevenção desta patologia (Zhang *et al.*, 2018).

Para além das bactérias, existem também algumas evidências que apoiam a intervenção de organismos fúngicos e víricos no desenvolvimento do cancro oral. Como por exemplo, a infeção pelo papilomavírus humano 16 é uma causa estabelecida para a maioria dos carcinomas de células escamosas da orofaringe (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

O papel da microbiota oral na patogénese dos tumores orais ainda não está completamente estabelecido. Em primeiro lugar, a colonização bacteriana pode provocar respostas inflamatórias crónicas com libertação de mediadores inflamatórios. Estes causam ou facilitam a proliferação, mutagénese, ativação de oncogenes e angiogénese. Em segundo lugar, as bactérias podem influenciar diretamente a patogénese dos cancros através da secreção de proteínas, que podem afetar a proliferação celular, rearranjos citoesqueléticos e inibição da apoptose celular. Por último, algumas substâncias cancerígenas podem ser produzidas por bactérias, como a conversão bacteriana de etanol em acetaldeído (um reconhecido agente carcinogénico) (Zhang *et al.*, 2018).

## VII. Relação entre o Microbioma Oral e a Patologia Sistêmica

A ligação entre microbioma oral e patologia sistêmica está, cada vez mais, a ser amplamente estudada. Vários mecanismos foram propostos, incluindo a disseminação da infecção oral, resultando na colonização bacteriana em locais extra-orais, lesão sistêmica por toxinas produzidas por patógenos orais e, por último, inflamação sistêmica causada por antígenos desses microrganismos orais (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Os microrganismos têm facilmente acesso à corrente sanguínea uma vez que são capazes de passar pelas fendas gengivais e lesões de cáries não tratadas, espalhando-se por diferentes locais do organismo do hospedeiro, provocando doenças sistêmicas. As bactérias orais têm sido associadas a várias doenças sistêmicas, incluindo endocardite bacteriana, acidente vascular cerebral isquêmico, doenças cardiovasculares, cancro do pâncreas, doença de Crohn pediátrica e pneumonia, entre muitas outras (Krishnan *et al.*, 2017).

Por exemplo, na doença de Alzheimer, a inflamação, uma característica fundamental da doença, pode ser causada em parte por infecções periféricas, como a doença periodontal. Patógenos periodontais como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia* são capazes de provocar inflamação sistêmica, que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias que atravessam a barreira hematoencefálica (Krishnan *et al.*, 2017).

Também é sabido que a gravidez em mulheres com doenças periodontais torna-as mais suscetíveis ao parto prematuro e ao baixo peso dos recém-nascidos. Estes efeitos provavelmente devem-se a mecanismos indiretos que envolvem citocinas inflamatórias ou translocação direta de bactérias e seus produtos para a unidade feto-placentária (Samaranayake *et al.*, 2017).

Em suma, quando o equilíbrio entre as estirpes benéficas pertencentes ao microbioma oral e as espécies patogénicas é quebrado podem ocorrer doenças sistêmicas, por vezes com bastante gravidade (Wade, 2013).

## 1. Diabetes

O diabetes mellitus é um síndrome caracterizada por hiperglicemia, devido a uma deficiência na secreção de insulina e/ou ação reduzida da mesma. Existem dois tipos principais: a diabetes mellitus tipo 1 resultante da falha de produção de insulina e a diabetes mellitus tipo 2 resultante da resistência à insulina. Ambos os tipos de diabetes aumentam o risco de desenvolvimento de periodontite, que é considerada uma das complicações desta patologia (He *et al.*, 2015).

Embora os mecanismos biológicos que relacionam a disbiose oral à diabetes não sejam totalmente compreendidos, a associação epidemiológica entre periodontite e diabetes está cada vez mais evidente. Não obstante, esta parece ser uma relação bidirecional: por um lado, o diabetes afeta o ambiente subgengival e, conseqüentemente, o microbioma subgengival. Por outro lado, a resposta do hospedeiro à doença periodontal pode desempenhar um papel na progressão da diabetes (Samaranayake *et al.*, 2017).

O microbioma oral de um diabético difere substancialmente de um indivíduo saudável. O elevado teor de glicose no microambiente subgengival e o sistema imunológico comprometido do hospedeiro podem justificar estas diferenças. Para além disto, a diabetes induz alterações no metabolismo do tecido conjuntivo, reduzindo a capacidade de renovação, aumentando a progressão da doença periodontal. Por último, a doença periodontal atua como fonte endócrina de mediadores inflamatórios que podem, conseqüentemente, aumentar a resistência à insulina (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

As placas supragengivais de indivíduos diabéticos apresentavam níveis mais altos de *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus intermedius* em comparação com indivíduos saudáveis. Por outro lado, não foi observada diferença significativa dos níveis de microrganismos na saliva oral (Zhang *et al.*, 2018).

De igual modo, um outro estudo mais recente também demonstrou diferenças na composição da microbiota oral subgengival entre indivíduos diabéticos e indivíduos saudáveis. No entanto, a composição da microflora apresenta diferenças em relação ao estudo anterior. Aqui, indivíduos diabéticos apresentaram maior abundância de *Aggregatibacter*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Gemella*, *Eikenella*,

*Selenomonas, Fusobacterium, Veillonella e Streptococcus* e percentagens mais baixas de *Synergistetes, Tannerella, Porphyromonas, Filifator, Eubacterium e Treponemas* (Zhang *et al.*, 2018).

## 2. Doenças Cardiovasculares

As bactérias orais têm sido associadas a infecções oportunistas, não apenas na cavidade bucal, mas também outros locais do organismo, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Como os microrganismos orais são capazes de passar pelas membranas das mucosas orais e bolsas periodontais para a corrente sanguínea (bacteriemia), podem facilmente atingir outros órgãos como o coração, pulmões e o sistema capilar periférico. Esta disseminação de microrganismos orais para diferentes locais do corpo é o primeiro passo para a eventual ocorrência de infecções sistêmicas (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

O processo de dispersão de microrganismos para a corrente sanguínea e consequente infecção, implica a superação de várias barreiras de proteção do sistema imunitário, nomeadamente barreiras físicas, defensinas (proteínas catiónicas que são ativas contra bactérias), barreira elétrica, barreira imunológica e o sistema retículo-endotelial. Portanto, sob condições normais, apenas um pequeno número de microrganismos alcança a corrente sanguínea. No entanto, em indivíduos imunologicamente comprometidos ou devido a uma lesão durante um procedimento dentário invasivo, os microrganismos podem disseminar-se facilmente para locais distantes da cavidade oral (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Existem diversos fatores que levam ao desenvolvimento de endocardite infecciosa relacionada com bactérias orais, nomeadamente os procedimentos dentários invasivos como extrações dentárias, falta de higiene bucal e as doenças periodontais. Assim, a profilaxia com antibióticos e melhorias na higiene oral podem reduzir o risco de desenvolver endocardite infecciosa (Samaranayake *et al.*, 2017).

As bactérias mais comumente encontradas na corrente sanguínea após procedimentos dentários invasivos são: *Streptococcus spp.*, sendo as espécies mais predominantes *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus sanguinis* e ainda, *Peptostreptococcus micros*, *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula* e *Dialister pneumosintes*, espécies estas pertencentes ao microbioma oral de um adulto saudável (He *et al.*, 2015).

Para além disto, a cavidade oral também tem sido considerada um potencial reservatório para microrganismos patógenos respiratórios. A aspiração de bactérias orais no trato respiratório ocorre constantemente, porém, o perigo existe apenas para pacientes idosos, doentes imunocomprometidos ou com ventilação artificial (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Do mesmo modo, demonstrou-se que a presença de várias espécies bacterianas orais anaeróbicas predispõe à pneumonia bacteriana, incluindo *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Streptococcus constellatus* (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Também a higiene oral influencia as infeções respiratórias associadas aos patógenos orais. Por exemplo, escovar os dentes diminui a incidência de pneumonia e diminui as taxas de mortalidade em idosos residentes em lares. E ainda, a manutenção da higiene bucal foi sugerida como uma importante medida preventiva para a pneumonia associada à ventilação assistida (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

### 3. Infecções Sistêmicas

Os patógenos orais podem, também, contribuir para o desenvolvimento de doenças sistêmicas cardiovasculares. Diversos estudos sugeriram um risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos com doenças periodontais (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Os mecanismos fisiopatológicos propostos para vincular o microbioma oral e a doença cardiovascular baseiam-se na “colonização” das placas ateroscleróticas por microrganismos patógenos orais e a inflamação sistêmica causada pelas infecções orais (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Diversos estudos relataram a presença de microrganismos pertencentes ao microbioma oral em placas ateroscleróticas, nomeadamente *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythiae* e *Neisseria spp.*, reforçando a teoria da colonização das placas ateroscleróticas por microrganismos patógenos orais (Sampaio-Maia *et al.*, 2016).

Como consequência desta colonização, bem como das doenças periodontais que afetam o indivíduo, surge uma inflamação sistêmica que contribui para a disfunção do endotélio e, conseqüentemente, doenças cardiovasculares (He *et al.*, 2015).

## **VIII. Conclusão**

Imediatamente após o nascimento, os seres humanos são colonizados por microrganismos comensais que rapidamente proliferam. Com o avançar da idade aumenta esta diversidade microbiológica, originando um ecossistema altamente diversificado.

O conjunto de comunidades microbianas que colonizam o nosso organismo designa-se de microbioma humano. Este participa em múltiplas funções, nomeadamente funções metabólicas, fisiológicas e imunológicas.

A cavidade oral apresenta o seu próprio microbioma oral, composto por centenas de espécies microbiológicas, em que todas estabelecem relações complexas entre si e com o hospedeiro. Num adulto saudável, o microbioma oral inclui bactérias, arquea, fungos, protozoários e vírus.

No entanto, os microrganismos com maior representação na cavidade oral, em indivíduos saudáveis, são as bactérias, com uma grande diversidade de espécies de Gram positivo e de Gram negativo.

O microbioma oral desempenha um papel importante na manutenção da saúde, quer na oral quer na sistémica. A simples presença da microflora oral na boca impede a colonização por microrganismos transitórios e potencialmente patógenos.

São inúmeras as patologias associadas à disbiose da microflora oral, nomeadamente doenças orais, como cárie, doenças periodontais e cancro oral, bem como doenças sistémicas, por exemplo, diabetes, doenças cardiovasculares e infeções sistémicas.

Em suma, o microbioma oral é um sistema dinâmico e único no corpo humano. As centenas de espécies microbiológicas que compõem a microflora estabelecem relações simbióticas complexas entre si e com o hospedeiro, de forma a manter o bem-estar dos seres humanos.

## IX. Bibliografia

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I. et al. Dewhirst, F. E. 2005. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*, 43, 5721-32.
- Arweiler, N. B. et al. Netuschil, L. 2016. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol*, 902, 45-60.
- Avila., M., Ojcius., D. M. et al. Yilmaz., O. 2009. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA AND CELL BIOLOGY*, 28, 405-411.
- Blum, H. E. 2017. The human microbiome. *Adv Med Sci*, 62, 414-420.
- Chimenos-Kustner, E., Giovannoni, M. L. et al. Schemel-Suarez, M. 2017. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc)*, 149, 305-309.
- Ghannoum, M. A., Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A. et al. Gillevet, P. M. 2010. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals.
- He, J., Li, Y., Cao, Y., Xue, J. et al. Zhou, X. 2015. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiol (Praha)*, 60, 69-80.
- Healy, C. M. et al. Moran, G. P. 2019. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. *Oral Oncol*, 89, 30-33.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. et al. Papapanou, P. N. 2017. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17038.
- Krishnan, K., Chen, T. et al. Paster, B. J. 2017. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*, 23, 276-286.
- Larsen, T. et al. Fiehn, N. E. 2017. Dental biofilm infections - an update. *APMIS*, 125, 376-384.
- Li, K., Bihan, M. et al. Methe, B. A. 2013. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS One*, 8, e63139.

- Moissl-Eichinger, C., Pausan, M., Taffner, J., Berg, G., Bang, C. et al. Schmitz, R. A. 2018. Archaea Are Interactive Components of Complex Microbiomes. *Trends Microbiol*, 26, 70-85.
- Proctor, L. M. 2016. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21, 368-372.
- Samaranayake, L. et al. Matsubara, V. H. 2017. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin North Am*, 61, 199-215.
- Sampaio-Maia, B., Caldas, I. M., Pereira, M. L., Perez-Mongiovi, D. et al. Araujo, R. 2016. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol*, 97, 171-210.
- Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S. et al. Batra, N. 2018. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*, 4, 42-66.
- Slots, J. 2009. Oral viral infections of adults. *Journal compilation 2009 Blackwell Munksgaard*, 49, 60-86.
- Struzycka, I. 2014. The oral microbiome in dental caries. *Polish Journal of Microbiology* Vol. 63, No 2, , 127–135.
- Takahashi, N. et al. Nyvad, B. 2008. Caries Ecology Revisited: Microbial Dynamics and the Caries Process.
- Verma, D., Garg, P. K. et al. Dubey, A. K. 2018. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*, 200, 525-540.
- Wade, W. G. 2013. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*, 69, 137-43.
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z. et al. Li, L. 2017. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, 3, 71-82.
- Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z. et al. Yan, F. 2018. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*, 99, 883-893.