

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DA MICROBIOTA ORAL NAS DOENÇAS SISTÉMICAS

Trabalho submetido por
IANA KASHTANOVA
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Julho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O Papel da microbiota oral nas doenças sistémicas

Trabalho submetido por

Iana Kashtanova

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Professora Doutora Evguenia Bekman Gaspar

Julho de 2025

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão à minha orientadora científica, Professora Evguenia Pavlovna Bekmen, pela sua ajuda incansável, apoio constante e disponibilidade em todos os momentos durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço também aos docentes do Departamento de Microbiologia Celular pelos conhecimentos transmitidos, que foram fundamentais e inspiradores na escolha do tema desta monografia.

Às cadeiras clínicas, expresso o meu reconhecimento pela oportunidade de conhecer de perto o sistema de saúde português e pelo apoio prestado ao longo deste ano de equivalência.

À Direção da Universidade, o meu sincero obrigado por me conceder a oportunidade de me realizar como profissional na área da Medicina Dentária em Portugal.

À minha família, a minha eterna gratidão pela compreensão, apoio incondicional e pela ajuda na organização do quotidiano, o que tornou possível continuar os meus estudos.

E, finalmente, um agradecimento especial a Portugal, que há três anos me acolheu e me deu refúgio da guerra — um gesto que nunca esquecerei.

Resumo

Este trabalho é dedicado a uma análise abrangente do papel da microbiota oral na patogénese e progressão de várias doenças sistémicas. Em particular, explora-se de que forma o desequilíbrio do ecossistema microbiano da cavidade oral (disbiose) pode estar relacionado com o desenvolvimento de patologias como a aterosclerose, a diabetes tipo 2, a doença de Alzheimer, as infeções do trato respiratório inferior e o cancro colorretal. Dá-se especial atenção à interação entre os microrganismos e o sistema imunitário do hospedeiro, bem como aos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na resposta inflamatória, na translocação bacteriana e na destabilização das barreiras epiteliais.

Entre os principais mecanismos patogénicos analisados encontram-se: a penetração de patógenos persistentes (como a *Porphyromonas gingivalis*) na corrente sanguínea, a sua capacidade de modular a resposta imunitária, o impacto da hiperglicemia na microbiota oral em doentes com diabetes, e o papel da periodontite como possível fator desencadeador de processos neurodegenerativos. São também abordados os mecanismos de aspiração de microrganismos para as vias respiratórias inferiores e a sua participação em processos inflamatórios e neoplásicos, o que reforça a importância da microbiota oral não apenas como fator local, mas também sistémico.

Dá-se também destaque à necessidade de aprofundar o estudo da relação entre disbiose e doenças sistémicas. Neste contexto, o trabalho aborda estratégias atuais de diagnóstico e prevenção, nomeadamente a utilização de biomarcadores da microbiota para deteção precoce de patologias, a importância da manutenção da higiene oral, o recurso a abordagens probióticas e o papel fundamental da colaboração interdisciplinar na prática clínica.

Palavras Chaves: Microbiota oral, Disbiose, Doenças sistémicas, Prevenção clínica

Abstract

This work is dedicated to a comprehensive analysis of the role of the oral microbiota in the pathogenesis and progression of various systemic diseases. In particular, it explores how the imbalance of the microbial ecosystem in the oral cavity (disbiose) may be related to the development of conditions such as atherosclerosis, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, lower respiratory tract infections, and colorectal cancer. Special attention is given to the interaction between microorganisms and the host's immune system, as well as to the molecular and cellular mechanisms involved in the inflammatory response, bacterial translocation, and the destabilization of epithelial barriers.

Among the main pathogenic mechanisms analyzed are the penetration of persistent pathogens (such as *Porphyromonas gingivalis*) into the bloodstream, their ability to modulate the immune response, the impact of hyperglycemia on the oral microbiota in diabetic patients, and the role of periodontitis as a possible trigger for neurodegenerative processes. The mechanisms of aspiration of microorganisms into the lower respiratory tract and their involvement in inflammatory and neoplastic processes are also addressed, reinforcing the importance of the oral microbiota not only as a local but also as a systemic risk factor.

The work also emphasizes the need to further study the relationship between disbiose and systemic diseases. In this context, it discusses current strategies for diagnosis and prevention, namely the use of microbiota biomarkers for early disease detection, the importance of maintaining oral hygiene, the use of probiotic approaches, and the fundamental role of interdisciplinary collaboration in clinical practice.

Keywords: Oral microbiota, Disbiose, Systemic diseases, Clinical prevention

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Contextualização do tema	15
1.1.1 Conceito da microbiota oral e a sua importância para a saúde humana	15
1.1.2 Perspectiva Histórica: Evolução dos Estudos sobre a Microbiota Oral e as Doenças Sistêmicas	15
1.1.3 Impacto socioeconômico e relevância do tema na medicina dentária e na saúde pública	17
1.2 Objetivos da pesquisa.....	18
1.2.1 Objetivo geral.....	18
1.2.2 Objetivos específicos.....	18
1.3 Justificação	18
1.3.1 Contributo teórico: lacunas na literatura.....	18
1.3.2 Contributo prático: possíveis implicações clínicas e preventivas	19
1.3.3 Relevância para a saúde pública e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.	19
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Conceitos Fundamentais	21
2.1.1 Definição da microbiota	21
2.1.2 Métodos de identificação e análise da microbiota oral	22
2.2 Fatores que influenciam o equilíbrio do microbiota oral	27
2.2.1 pH e temperatura da cavidade oral	27
2.2.2 Papel do sistema imunitário local e sistêmico	27
2.2.3 Hábitos de higiene, dieta e estilo de vida	28
2.3 Disbiose oral e mecanismos de patogenicidade	30
2.3.1 Formação de biofilmes e colonização por patógenos.....	30
2.4 Relação entre a microbiota oral e as doenças sistêmicas	35
2.4.1 Doenças cardiovasculares (endocardite, aterosclerose).....	35

2.4.2 Diabetes e controlo dos níveis de glicose	39
2.4.3 Doença de Alzheimer	44
2.4.4 Infecções respiratórias (pneumonia, DPOC)	49
2.4.5 Cancro e possíveis mecanismos oncogénicos	52
2.5 Estudos actuais e dados epidemiológicos. Principais conclusões de revisões sistemáticas.....	55
3. DISCUSSÃO	61
3.1 Síntese crítica dos resultados da literatura	61
3.1.1 Comparação entre estudos com diferentes abordagens metodológicas.....	61
3.1.2 Observações críticas relativamente às diferentes metodologias.	61
3.1.3 Convergências e divergências nos resultados	62
3.2 Impacto na prática clínica e desafios no diagnóstico e tratamento	64
3.2.1 Estratégias para a deteção precoce da disbiose oral	64
3.2.2 Intervenções preventivas e terapêuticas integradas.....	66
3.2.3 Determinação da relação causal disbiose-doença ou doença-disbiose na etiologia de várias doenças sistémicas.	68
3.3 Perspetivas para futuras investigações.....	70
3.3.1 Desenvolvimento de estudos longitudinais, ensaios clínicos randomizados e abordagens moleculares integradas na investigação da microbiota oral.....	70
3.3.2 Aplicação de novas tecnologias de sequenciação e análise metagenómica.....	74
4. CONCLUSÃO	77
4.1 Principais conclusões.....	77
4.1.1 Relação causal disbiose-doença ou doença-disbiose na etiologia de várias doenças sistémicas	77
4.2 Significado prático	78
5. BIBLIOGRAFIA.....	81
6. ANEXOS	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Processo de formação da biofilme.....	31
Figura 2 Cenário proposto de interação entre o hospedeiro e os patógenos na endocardite infecciosa.....	36
Figura 3. Efeito da diabetes na inflamação periodontal e disbiose microbiana.....	41
Figura 4. Mecanismos moleculares que prejudicam a sinalização da insulina.....	44
Figura 5 Principais vias de clivagem da APP e mecanismos moleculares envolvidos na patogénese da Doença de Alzheimer.....	46
Figura 6. Mecanismos potenciais de aspiração de microrganismos orais e seus componentes celulares e produtos para o trato respiratório inferior, modulando a reação imunológica e facilitando a adesão e colonização de patógenos respiratórios	50
Figura 7. A microbiota oral desloca-se para o intestino e altera o microambiente local.	54
Figura 8. Risco Relativo (OR) de Doenças Sistémicas Associadas à Periodontite.....	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos Principais Géneros Bacterianos da Microbiota Oral: Frequência, Abundância, Diversidade e Localização.....	23
Tabela 2. Comparação dos mecanismos de virulência.....	34
Tabela 3. Check-list de Risco Sistémico Associado à Disbiose Oral.....	79

LISTA DAS ABREVIATURAS

A. actinomycetemcomitans – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

A. naeslundii – *Actinomyces naeslundii*

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ANOVA – Análise de Variância (Analysis of Variance)

AP – Fosfatase Alcalina (Alcaline Phosphatase)

ATP – Adenosina Trifosfato

B. dentium – *Bifidobacterium dentium*

BCP – Fosfato de Cálcio Bifásico (Biphasic Calcium Phosphate)

Bifidobacteriaceae – Família de bactérias comensais

BTP – Barreiras Teciduais Periodontais

C. albicans – *Candida albicans*

CCR – Cancro Colorretal

CFU – Unidade Formadora de Colónias (Colony Forming Unit)

DCV – Doença Cardio-Vascular

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DT2 – Diabetes Tipo 2

EA – Doença de Alzheimer

E. faecalis – *Enterococcus faecalis*

F. nucleatum – *Fusobacterium nucleatum*

FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

FDA – Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA)

GBR – Regeneração Óssea Guiada (Guided Bone Regeneration)

GTR – Regeneração Tecidual Guiada

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

HA – Hidroxiapatite

HOMD – Human Oral Microbiome Database

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IUEM – Instituto Universitário Egas Moniz

L-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas com Leucócitos (Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin)

Lactobacillaceae – Família bacteriana mencionada como grupo

LPS – Lipopolissacarídeo

MMP-8 – Metaloproteinase da matriz 8

MMPs – Metaloproteinases da matriz

NETs – Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps)

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPG – Osteoprotegerina

OSCC – Carcinoma espinocelular da cavidade oral (Oral Squamous Cell Carcinoma)

P. gingivalis – *Porphyromonas gingivalis*

P. intermedia – *Prevotella intermedia*

PARs – Receptores ativados por protease (Protease-Activated Receptors)

PCR – Proteína C-reativa

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor)

pH – Potencial hidrogeniônico (medida de acidez/alcalinidade)

PRF – Fibrina Rica em Plaquetas

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

Prevotella spp. – Grupo de bactérias do gênero *Prevotella*

R² – Coeficiente de determinação estatística

RNA – Ácido ribonucleico

RNA 16S – RNA ribossômico 16S (subunidade utilizada para identificação bacteriana)

RANKL – Ligando do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

S. gordonii – *Streptococcus gordonii*

S. mutans – *Streptococcus mutans*

S. salivarius – *Streptococcus salivarius*

S. sanguinis – *Streptococcus sanguinis*

S. sobrinus – *Streptococcus sobrinus*

sIgA – Imunoglobulina A secretora

S-layer – Camada superficial (surface layer)

T. denticola – *Treponema denticola*

T. forsythia – *Tannerella forsythia*

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

UE – União Europeia

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização do tema

1.1.1 Conceito da microbiota oral e a sua importância para a saúde humana

A microbiota oral refere-se ao conjunto de microorganismos que habitam na cavidade oral. Essa comunidade microbiana é composta por diversas espécies de bactérias, fungos, vírus e protozoários, que coexistem em uma relação simbiótica com o hospedeiro humano. A microbiota oral desempenha um papel crucial na manutenção da saúde oral e sistêmica. A saúde da boca depende diretamente do equilíbrio dos microbiota. Quando essa comunidade microbiana está em harmonia, contribui para funções essenciais, como a digestão inicial dos alimentos, a defesa contra patógenos e a modulação do sistema imunológico. Além disso, a microbiota oral ajuda na homeostase do pH oral e na mineralização dos dentes, prevenindo cáries e doenças gengivais. A microbiota oral é composta predominantemente por espécies bacterianas, com mais de 700 tipos diferentes identificados. A sua composição varia entre indivíduos e pode ser influenciada por fatores como dieta, higiene oral, idade e condições de saúde (Kushkevych et al., 2020). A importância da microbiota oral para a saúde humana reside em sua capacidade de proteger o organismo contra infecções. A presença de uma microbiota saudável pode prevenir o crescimento de patógenos nocivos. No entanto, desregulações, como alterações no pH, diminuição na salivagem ou hábitos de higiene oral inadequados, podem levar a um desequilíbrio. Por exemplo, a microbiota oral alterada tem sido associada a doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, entre outras condições sistêmicas. Estudos têm demonstrado que a disbiose na microbiota oral não só aumenta o risco de infecções locais, mas também influencia o desenvolvimento de doenças em outras partes do corpo, ressaltando a importância de uma boa saúde oral como parte da saúde geral do indivíduo (Santos Júnior & Izabel, 2019).

1.1.2 Perspectiva Histórica: Evolução dos Estudos sobre a Microbiota Oral e as Doenças Sistêmicas

O estudo da microbiota oral começou no final do século XIX, quando os cientistas perceberam pela primeira vez que existiam microrganismos na boca. Um dos primeiros a pesquisar esse tema foi Willoughby Miller. Ele criou a teoria da “placa bacteriana” e

mostrou que os microrganismos formam uma película nos dentes. Miller acreditava que essa película era uma das principais causas da cárie dentária e das doenças gengivais (Miller, 1890). A relação da microbiota da cavidade oral com os restantes órgãos e sistemas começou a ser estudada no início do século XX. Os médicos daquela época começaram a notar que as doenças da cavidade oral, como gengivite e periodontite, não se limitavam apenas a manifestações locais, mas podiam ter um impacto significativo na saúde geral do paciente. As investigações daquele tempo, embora limitadas em termos de tecnologias e abordagens, já indicavam possíveis ligações entre infecções na boca e o estado do sistema cardiovascular (William Hunter, 1900). Ao longo das décadas, a atenção a este problema só aumentou. Já no final dos anos 1980 e início dos anos 1990 começaram a surgir dados epidemiológicos que indicavam uma possível ligação entre as doenças periodontais e o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Estudos epidemiológicos realizados por Mattila et al. (1989), DeStefano et al. (1993), Beck et al. (1996) e outros pesquisadores nesse período demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre doenças inflamatórias periodontais e a maior incidência de doenças cardíacas isquêmicas, enfarte do miocárdio e outras complicações cardiovasculares. No final do século XX, com o desenvolvimento da biologia molecular e da genética, novos métodos, como a sequenciação metagenómica, permitiram um estudo mais profundo da diversidade microbiana na cavidade oral e do seu papel na saúde e na doença. A primeira confirmação molecular da presença do DNA de *Porphyromonas gingivalis* em placas ateroscleróticas, indicou o seu possível papel no desenvolvimento da aterosclerose (Haraszthy et al., 2000). Esta era trouxe novas descobertas que mudaram radicalmente as percepções sobre a prática médica. Por exemplo, investigações mostraram que a microbiota oral pode não apenas influenciar doenças do coração, mas também estar relacionada com diabetes, doença de Alzheimer e até mesmo com o surgimento de alguns tipos de cancro (Mammen et al., 2020). A contribuição da microbiota oral para a saúde geral tornou-se não apenas uma nova linha de investigação, mas um tema fundamental para muitas publicações científicas no século XXI, destacando vários aspectos como "A relação entre a microbiota oral e o síndrome metabólico" e "Assinaturas da microbiota oral no diabetes". Estas investigações enfocam não apenas patógenos, mas também o papel das bactérias comensais e as suas interações com o sistema imunológico humano (Gholizadeh et al., 2016). Por isso, depois de mais de cem anos de estudos, dá para perceber claramente que a saúde da boca está diretamente ligada à saúde do corpo todo – uma coisa influencia a outra (Kleinstejn et al., 2020). Quando se percebeu a ligação entre a saúde da boca e o

reto do corpo, os médicos de várias áreas, incluindo os dentistas, começaram a colaborar mais entre si. Cada vez mais profissionais notaram que alterações na cavidade oral podem dizer muito sobre a saúde geral e até ajudar a iniciar o tratamento mais cedo (Mammen et al., 2020).

1.1.3 Impacto socioeconómico e relevância do tema na medicina dentária e na saúde pública

O impacto socioeconómico das doenças da cavidade oral está a tornar-se um tema cada vez mais importante na medicina dentária e na saúde pública. Cáries, doenças das gengivas e outros problemas dentários afetam não só a saúde geral da pessoa, mas também a sua qualidade de vida e capacidade para trabalhar. Além disso, uma má saúde oral está relacionada com doenças como a diabetes e as doenças cardíacas. Isso mostra que o cuidado com a boca deve fazer parte dos programas gerais de saúde.

Com o desenvolvimento da industrialização e da urbanização, o estilo de vida das pessoas mudou bastante. As pessoas começaram a consumir mais fast food e alimentos com muito açúcar e gordura. Isso levou ao aumento da obesidade e de problemas metabólicos, que também afetam a saúde oral. De acordo com a OMS, em 2022 mais de 1 bilhão de pessoas no mundo sofriam de obesidade — ou seja, cerca de 1 em cada 8 pessoas. A taxa de obesidade em adultos mais do que duplicou desde 1990 e, entre crianças e adolescentes dos 5 aos 19 anos, aumentou quatro vezes (Okunogbe et al., 2021). Ao mesmo tempo, o uso excessivo de antibióticos na medicina e na agricultura causou uma maior resistência das bactérias aos medicamentos, tornando o tratamento de infeções, incluindo na boca, mais difícil (Murray et al., 2022).

Estudos mostram que problemas dentários e nas gengivas podem aumentar os custos com saúde. As pessoas com estes problemas precisam de mais tratamentos e faltam mais ao trabalho por causa da dor. Os grupos mais vulneráveis, como os diabéticos, sofrem ainda mais. A falta de acesso regular a cuidados dentários pode piorar as doenças sistémicas e aumentar as desigualdades sociais. Por isso, é importante informar a população sobre a higiene oral e incluir a saúde oral no sistema de cuidados de saúde geral. Isso ajuda a prevenir doenças e a melhorar o estado de saúde das pessoas. Cientistas já mostraram que desequilíbrios na microbiota oral podem afetar o corpo todo. Por isso, é essencial ver a saúde da boca como parte da saúde geral. Dessa forma, a medicina dentária tem um papel importante não só no cuidado da boca, mas também na saúde da

população. Os programas públicos devem considerar essa ligação e ajudar as pessoas a manterem a saúde oral e geral.

1.2 Objetivos da pesquisa

1.2.1 Objetivo geral

Analisar e sintetizar os dados teóricos existentes sobre o papel da microbiota oral no desenvolvimento e na progressão das doenças sistêmicas, com base numa revisão narrativa da literatura.

1.2.2 Objetivos específicos

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão narrativa da literatura científica para estudar a composição e as funções da microbiota oral em condições normais. Neste trabalho, pretendo analisar a informação existente sobre os mecanismos de interação entre a microbiota oral e os processos sistêmicos do organismo. Uma parte importante desta análise será resumir os dados sobre como as alterações disbióticas da microbiota podem influenciar o desenvolvimento de várias doenças sistêmicas.

A principal questão que coloco é saber se a disbiose oral é uma consequência de uma doença sistêmica já existente ou, pelo contrário, se pode ser um fator que contribui para o aparecimento dessa doença. Será também explorada a possibilidade de criar algoritmos para prever o risco de doenças sistêmicas com base na análise do estado da microbiota oral.

1.3 Justificação

1.3.1 Contributo teórico: lacunas na literatura

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura científica que tem como objetivo analisar a relação entre a microbiota da cavidade oral e o desenvolvimento de doenças sistêmicas. Embora cada vez mais estudos mostrem que a microbiota oral pode estar envolvida em doenças como endocardite, diabetes, pneumonia e doenças neurodegenerativas (como a doença de Alzheimer), ainda existem muitas lacunas no conhecimento. Em especial, ainda não está claro se a disbiose oral é uma consequência de doenças sistêmicas ou se, pelo contrário, pode ser um fator que contribui para o início dessas doenças.

Este trabalho reúne e resume dados científicos sobre várias doenças. Analisa-se a possível ligação entre alterações na microbiota oral e problemas noutras partes do corpo. Também se nota a falta de estudos que permitam usar o estado da microbiota como um indicador de risco. Por isso, este trabalho ajuda a perceber melhor os possíveis mecanismos de causa e efeito.

1.3.2 Contributo prático: possíveis implicações clínicas e preventivas

O entendimento aprofundado sobre as manifestações orais e sua correlação com doenças sistémicas pode ter significativas implicações clínicas e preventivas na prática de saúde. Clinicamente, a identificação precoce de alterações orais pode ser um indicativo essencial de condições de saúde subjacentes, permitindo que profissionais de saúde, como dentistas e médicos, realizem intervenções rápidas e eficazes, melhorando consequentemente os prognósticos dos pacientes (Zanetta et al., 2022). A abordagem multidisciplinar é fundamental para garantir que o tratamento seja mais integrado, considerando as interrelações entre doenças bucais e sistémicas, o que pode resultar em cuidados mais personalizados. É importante que os médicos reparem no estado da boca. Isso ajuda a encontrar o problema mais cedo e a escolher o tratamento certo. Assim, os doentes sentem-se melhor e têm mais qualidade de vida. Quando as pessoas percebem que a boca pode mostrar sinais de outras doenças, começam a cuidar melhor da higiene oral e a ir ao dentista com mais frequência. Isso melhora a saúde em geral e evita tratamentos mais caros e complicados no futuro (Maitre et al., 2021).

1.3.3 Relevância para a saúde pública e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

A interconexão entre a saúde oral e a saúde sistémica evidencia uma importante área de foco para a saúde pública, destacando a necessidade de estratégias integradas para a prevenção e tratamento de doenças. O reconhecimento de que condições orais, como periodontite, podem influenciar diabetes, doenças cardiovasculares e outras condições sistémicas sublinha a urgência de intervenções preventivas e educativas que promovam a higiene oral (Marcano-Ruiz et al., 2023). Além disso, a crescente evidência de que o microbioma oral pode ser manipulado para melhorar a saúde geral abre novos caminhos para terapias inovadoras, incluindo o uso de probióticos e prebióticos para restaurar a homeostase microbiana. Este foco não apenas melhora os resultados de saúde individuais,

mas também pode reduzir consideravelmente os custos associados a tratamentos mais complexos (Borgnakke et al., 2018). As medidas na área da saúde devem, assim, incluir a promoção da saúde oral como uma prioridade dentro dos programas de saúde pública, pois manter a saúde da boca pode ser um fator chave na prevenção de doenças crônicas, na melhoria da qualidade de vida e no aumento da esperança de vida da população. Nesse contexto, a atenção à saúde oral se torna não apenas uma questão de saúde individual, mas um imperativo para a saúde pública global, estabelecendo uma ligação crucial entre práticas de cuidado oral e a promoção de uma sociedade mais saudável (Santos Júnior & Izabel, 2019). Graças a estas características específicas, a microbiota oral é um dos sistemas microbianos mais diversificados e numerosos no organismo humano, sendo superada apenas pela microbiota intestinal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceitos Fundamentais

2.1.1 Definição da microbiota

A microbiota representa uma comunidade complexa e dinâmica de microrganismos que colonizam nichos ecológicos específicos, incluindo superfícies e ambientes internos de outros organismos vivos, como o ser humano. Em particular, a microbiota oral é definida como o conjunto de todos os microrganismos que habitam a cavidade oral. Este microbioma inclui não apenas bactérias, mas também outras formas microscópicas de vida, como arqueias, eucariotas (incluindo fungos e protozoários) e vírus. A cavidade oral constitui um ambiente único, caracterizado por uma diversidade de condições físico-químicas, como temperatura, pH, nível de oxigênio e disponibilidade de nutrientes, que favorecem a colonização e o crescimento de uma ampla gama de microrganismos (Santos Júnior & Izabel, 2019). A composição microbiana da placa dentária muda consoante a sua posição. Os microrganismos que vivem acima da gengiva não são os mesmos que os que estão abaixo. Já a saliva transporta bactérias de várias partes da boca e tem um perfil microbiano muito parecido com o da língua. Por isso, ao estudar a microbiota oral, é preciso considerar tanto a diversidade das estruturas da cavidade oral como a sua complexidade. Estas particularidades tornam a microbiota da boca um dos sistemas microbianos mais diversos e numerosos do corpo humano - apenas a microbiota intestinal a ultrapassa (Giordano-Kelhoff et al., 2022). Em estado de saúde, a microbiota oral encontra-se em equilíbrio dinâmico (homeostase) com o organismo do hospedeiro, desempenhando várias funções importantes para a manutenção tanto da saúde oral local como da saúde sistémica. De acordo com os dados da Human Oral Microbiome Database (HOMD), mais de 1100 grupos taxonómicos de microrganismos foram identificados na cavidade oral humana. Entre esta vasta diversidade, os géneros *Streptococcus*, *Neisseria*, *Veillonella* e *Actinomyces* são os mais comuns e estão frequentemente associados ao núcleo da microbiota oral. Eles representam uma parte significativa da diversa microbiota oral, desempenhando tanto funções comensais como potencialmente patogénicas, dependendo da espécie, das condições do ambiente e do estado de saúde do hospedeiro (Bostanghadiri et al., 2024).

2.1.2 Métodos de identificação e análise da microbiota oral

O desenvolvimento das tecnologias de sequenciação de alto rendimento do material genético após o ano 2000 melhorou significativamente a compreensão da interação dos microrganismos com o hospedeiro e entre si, bem como o seu impacto na saúde (Maitre et al., 2021). Para a identificação e análise da microbiota oral, são utilizados diversos métodos. Os métodos de cultura tradicionais estão a dar lugar a técnicas modernas de sequenciação. A sequenciação do gene 16S rRNA é um método amplamente utilizado para determinar a composição taxonómica da microbiota oral (S. Wang et al., 2022). A análise de bibliotecas clonais do gene 16S rRNA permitiu estabelecer que a cavidade oral de indivíduos saudáveis contém mais de 700 espécies de bactérias, bem como algumas espécies de fungos e vírus. Através da sequenciação do gene 16S rRNA, foram estudadas as diferenças na composição da microbiota da saliva em indivíduos saudáveis e em pacientes com cáries, bem como em casos de periodontite e cancro da cavidade oral (Su et al., 2021). A sequenciação metagenómica permite identificar não apenas a composição da microbiota, mas também o seu potencial funcional. A análise funcional, em combinação com os dados taxonómicos, é utilizada para caracterizar não só a composição, mas também a atividade funcional do microbioma oral em diferentes condições, como a diabetes tipo 2 e a periodontite (Favale et al., 2024). O desenvolvimento de métodos bioinformáticos para a análise de dados de sequenciação desempenha um papel fundamental no estudo da microbiota oral. De um modo geral, os métodos modernos de sequenciação genómica, como a sequenciação do 16S rRNA e a sequenciação metagenómica, em combinação com a análise bioinformática, são as principais ferramentas para a identificação e análise da microbiota oral (Lynge Pedersen & Belstrøm, 2019). Num estudo baseado na sequenciação do gene 16S rRNA, foi analisada uma grande amostra da população adulta dos Estados Unidos (entre 2009 e 2012), permitindo descrever a composição de referência da microbiota oral. Os resultados mostraram que, apesar da diversidade geral ser elevada, um número limitado de géneros, como *Veillonella*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Actinomyces* e *Gemella*, estava presente na maioria das pessoas e representava mais de 65% da microbiota total. Isto indica a existência de um “núcleo” estável da microbiota oral nos adultos. Por outro lado, géneros como *Aggregatibacter*, *Lactococcus* e *Haemophilus* mostraram mais variação entre indivíduos e contribuíram para as diferenças observadas na diversidade beta (ou seja, entre pessoas diferentes). A diversidade α atingia o pico aos 30 anos e

diminuía na ausência de dentes. Foi também observado que a composição da microbiota oral está associada a fatores como idade, origem étnica, hábitos de vida (como fumar e consumir álcool) e presença de doenças periodontais (Chaturvedi et al., 2025). Com base na análise deste e de outros estudos, foi elaborada uma tabela que apresenta os gêneros de bactérias presentes na cavidade oral, com a descrição das suas características, frequência de ocorrência, impacto na diversidade microbiana e principais locais de colonização na boca.

A Tabela 1 apresentada analisa 14 gêneros de bactérias presentes na cavidade oral humana. Para cada gênero, são indicadas a frequência de ocorrência, a abundância relativa média, o impacto na diversidade microbiana (β -diversidade), a classificação (comensal ou patogênico) e as principais localizações na boca.

Tabela 1

Caracterização dos Principais Gêneros Bacterianos da Microbiota Oral: Frequência, Abundância, Diversidade e Localização

Nota. Dados adaptados de *Uncovering the Oral Dysbiotic Microbiota as Masters of Neutrophil Responses in the Pathobiology of Periodontitis* (2021), por Ribeiro-Vidal et al., *Cells*, <https://doi.org/10.3390/cells10082056>; e *Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review* (2023), por Saeed et al., *Systematic Reviews*, <https://doi.org/10.1186/s13643-025-02856-6>.

Gênero	Fatores Associados	Filo	Prevalência ponderada (%)	Abundância relativa média (%)	Impacto na diversidade β (R^2, Weighted)	Classificação	Localização principal na cavidade oral
<i>Veillonella</i>	Presente em quase todos os adultos; parte do núcleo universal da microbiota oral	<i>Firmicutes</i>	>99	6.3	Baixo	Comensal	Língua, saliva, cárie avançada

<i>Streptococcus</i>	Presente em quase todos os adultos; núcleo universal	<i>Firmicutes</i>	>99	32.6	Baixo	Comensal(mas inclui patógenos como S.	Língua, saliva, superfície dentaria, cárie avançada
<i>Prevotella</i>	Presente em quase todos os adultos; núcleo universal	<i>Bacteroidetes</i>	>99	8.0	Baixo	Comensal oportunistista	Saliva, sulco gengival
<i>Rothia</i>	Presente em quase todos os adultos; núcleo universal	<i>Actinobacteria</i>	>99	11.5	Baixo	Comensal	Língua, saliva
<i>Actinomyces</i>	Presente em quase todos os adultos; núcleo universal	<i>Actinobacteria</i>	>99	2.7	baixo (↑ em fumadores)	Comensal oportunistista	Cárie inicial, saliva
<i>Gemella</i>	Presente em quase todos os adultos; núcleo universal	<i>Firmicutes</i>	>99	4.8	Baixo	Comensal	Mucosa jugal, saliva
<i>Lactococcus</i>	Mais abundante em usuários de antibióticos (4,8x) e pessoas com obesidade severa (3,2x)	<i>Firmicutes</i>	5.5	0.007	21.6	Comensal raro (associado a uso de antibióticos)	Cárie inicial

<i>Haemophilus</i>	Alta variabilidade; contribui significativamente para β -diversidade	<i>Proteobacteria</i>	98.3	5.6	18.4	Comensal oportunista	Mucosa jugal, saliva
<i>Bifidobacteriaceae</i>	Aumento em fumadores atuais; inclui <i>Metascardovia</i> , <i>Scardovia</i> , <i>Parascardovia</i> , etc.	<i>Actinobacteria</i>	94	0,5 mas <i>Metascardovia</i> 14.3x (fumadores)	Elevado	Comensal intestinal/ocasional na boca	Cárie avançada
<i>Porphyromonas</i>	Muito mais prevalente em indivíduos com periodontite severa	<i>Bacteroidetes</i>	14,7	0,02	elevado (não quantificado)	Patogénico (complexo)	Sulco gengival, subgingival (periodontite)
<i>Tannerella</i>	Mais abundante em periodontite severa	<i>Bacteroidetes</i>	60	0,02	Elevado	Patogénico (complexo)	Sulco gengival, subgingival (periodontite)
<i>Aggregatibacter</i>	Maior variabilidade entre indivíduos; associado à doença periodontal, tabagismo, raça/etnia, uso de antibióticos	<i>Proteobacteria</i>	67.3	0.47	22.4	Patogénico (associado à periodontite)	Sulco gengival, subgingival

<i>Neisseria flavescens</i>	Participa na homeostase, metabolismo de nitratos e na manutenção da saúde cardiovascular (óxido nítrico).	<i>Proteobacteria</i>	Até 90	2-6	Baixo	Comensal	Principalmente na superfície dorsal da língua, bochechas e saliva
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	Organizador estrutural da biofilme dentária	<i>Actinobacteria</i>	Comum em indivíduos saudáveis; predomina na placa dentária madura.	1-3	Elevado	Comensal	Placa dentária madura, junto à linha gengival e coroas dentárias.

Entre os comensais universais encontram-se os géneros *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Prevotella*, *Actinomyces* e *Gemella*. Estes estão presentes em mais de 99% dos adultos e constituem o núcleo estável da microbiota oral. Habitam a superfície da língua, a saliva, a mucosa jugal e os dentes, e exercem baixo impacto na diversidade microbiana.

Alguns géneros mostram-se sensíveis ao estado de saúde geral e ao estilo de vida. *Lactococcus* é mais frequentemente detetado em pessoas com obesidade severa e em utilizadores recentes de antibióticos. Apesar da sua baixa prevalência, tem um impacto considerável na estrutura da microbiota ($R^2 = 21,6\%$). *Haemophilus*, por sua vez, apresenta elevada variabilidade entre indivíduos e também influencia significativamente a β -diversidade ($R^2 = 18,4\%$).

Destacam-se ainda os géneros associados à periodontite severa: *Porphyromonas*, *Tannerella* e *Aggregatibacter*. Estes aumentam significativamente em casos de doença periodontal, sendo que *Aggregatibacter* tem o maior impacto na diversidade microbiana ($R^2 = 22,4\%$) e está associado ao tabagismo, à etnia e ao uso de antibióticos.

Além disso, em fumadores observa-se um aumento significativo de representantes da família *Bifidobacteriaceae*, especialmente *Metascardovia*, normalmente encontrada no intestino, mas que pode também colonizar a cavidade oral.

Em conclusão, embora a microbiota oral saudável seja composta por géneros comensais universais, o seu equilíbrio pode ser perturbado por factores como obesidade, tabagismo, antibioterapia e doença periodontal. Alguns géneros desempenham um papel central na regulação da diversidade microbiana e podem servir como biomarcadores potenciais de alterações na saúde oral e geral.

2.2 Fatores que influenciam o equilíbrio do microbiota oral

2.2.1 pH e temperatura da cavidade oral

O equilíbrio da microbiota oral é influenciado por diversos fatores, entre os quais o pH e a temperatura da cavidade oral desempenham um papel fundamental. Uma temperatura adequada, na faixa de 35-36°C, cria condições favoráveis para o crescimento e metabolismo das espécies que compõem a microbiota normal (Santos Júnior & Izabel, 2019). Se a temperatura mudar repentinamente (por exemplo, devido ao consumo de alimentos muito quentes ou frios, ou durante uma febre), isso pode afetar o crescimento dos microrganismos, pois ocorre uma alteração do pH do meio, uma modificação do equilíbrio iónico que influencia o metabolismo bacteriano, uma possível agregação de biomoléculas que afeta os processos celulares e uma mudança na solubilidade dos gases (como o dióxido de carbono e o oxigénio), o que impacta as bactérias aeróbias e anaeróbias. O impacto do pH na seleção dos microrganismos também é significativo. O pH normal na cavidade oral é próximo do neutro (cerca de 6,5–7,5). Algumas bactérias, como *Streptococcus mutans* (associada à cárie dentária), conseguem sobreviver em um ambiente mais ácido (pH inferior a 5,5). Por outro lado, bactérias benéficas, como *Streptococcus sanguinis*, preferem um pH neutro e podem inibir o crescimento de patógenos. A capacidade tampão da saliva, assegurada pelos sistemas bicarbonato, fosfato e proteico, ajuda a manter um pH relativamente constante (6,5-7), neutralizando os ácidos formados pelo metabolismo bacteriano e pela ingestão de alimentos, reduzindo assim a taxa de desmineralização dos dentes. A diferente velocidade de eliminação dos ácidos em distintas áreas da cavidade oral pode criar zonas locais com pH baixo, o que explica algumas diferenças na composição bacteriana consoante a localização (Lyng Pedersen & Belstrøm, 2019).

2.2.2 Papel do sistema imunitário local e sistémico

Mecanismos locais de interação entre a microbiota oral e o sistema imunitário incluem a barreira física da mucosa e dos dentes, bem como os componentes protetores da saliva e do fluido gengival. A saliva contém glicoproteínas (mucinas) que podem impedir a adesão bacteriana. Além disso, contém peptídeos antimicrobianos e enzimas, como lisozima e lactoferrina, que possuem ação bactericida direta. O IgA secretor (sIgA) presente na saliva tem a capacidade de aglutinar microrganismos, prevenindo a sua fixação ao epitélio. Na bolsa gengival ocorre a transsudação de componentes séricos, incluindo IgG e neutrófilos, que participam na resposta imunitária local contra o desafio bacteriano.

O desequilíbrio desta homeostase local pode levar à disbiose, na qual há um aumento do número de bactérias patogênicas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythia*. Estas bactérias são capazes de induzir uma resposta inflamatória local, caracterizada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a prostaglandina E2.

A influência sistêmica da microbiota oral e da resposta imunitária local ocorre através da bacteriemia, ou seja, a passagem de bactérias orais para a corrente sanguínea, especialmente em doenças periodontais (Santos Júnior & Izabel, 2019). Estas bactérias e os mediadores pró-inflamatórios por elas libertados podem contribuir para a inflamação sistêmica, que é um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares (aterosclerose, endocardite) (Herrema et al., 2022). Presume-se que patógenos orais, como *Porphyromonas gingivalis*, possam disseminar-se através do sistema circulatório e alcançar outros órgãos, incluindo o cérebro, onde podem estar envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer (Dominy et al., 2019). Assim, a resposta imunitária local na cavidade oral e o sistema imunitário sistêmico estão em constante interação com a microbiota oral, e a perturbação desta interação pode ter consequências tanto locais como sistêmicas.

2.2.3 Hábitos de higiene, dieta e estilo de vida

Os hábitos de higiene, a dieta e o estilo de vida desempenham um papel fundamental na manutenção do equilíbrio da microbiota oral, sendo que os hábitos alimentares, o consumo de tabaco e álcool exercem uma influência significativa sobre este equilíbrio.

Os hábitos alimentares têm um impacto profundo na composição e na atividade da microbiota da cavidade oral. A disponibilidade de nutrientes, tanto endógenos (como a saliva) como exógenos (provenientes da alimentação), modula a colonização por diferentes espécies de microrganismos em várias zonas da cavidade oral. Em particular, o consumo de hidratos de carbono fermentáveis pode levar à acidificação do ambiente oral, criando condições favoráveis ao crescimento seletivo de bactérias acidogênicas que contribuem para o desenvolvimento da cárie dentária. Os hábitos alimentares modernos e o aumento da obesidade influenciam significativamente a composição da microbiota oral. O consumo frequente de alimentos processados, ricos em açúcares e gorduras, cria condições favoráveis para o crescimento de bactérias associadas à cárie e inflamações, como as da família *Lactobacillaceae*. Devido à elevada carga glicêmica, o ambiente na cavidade oral torna-se mais ácido, o que contribui para o desequilíbrio microbiano. Além disso, a obesidade afeta o sistema imunitário e pode alterar a composição da microbiota, tanto intestinal como oral. Pessoas com excesso de peso apresentam com mais frequência bactérias nocivas, como *Streptococcus mutans* e *Fusobacterium nucleatum*, o que aumenta o risco de cáries, doenças gengivais e até algumas doenças sistêmicas. Assim, as mudanças na alimentação e o crescimento da obesidade afetam não só a saúde geral, mas também a saúde oral, aumentando o risco de inflamações e infecções. Dessa forma, uma alimentação desequilibrada e o consumo excessivo de determinados nutrientes podem comprometer a simbiose na cavidade oral (Kato et al., 2017). O consumo de tabaco, especialmente o hábito de fumar, é também um fator significativo que influencia o equilíbrio da microbiota oral. Embora o seu impacto direto na composição da microbiota não seja descrito em detalhe, o tabagismo é reconhecido como um fator de risco modificável que pode afetar a resposta imunitária do organismo e contribuir para a progressão das doenças periodontais. A exclusão de fumadores em alguns estudos sobre doenças orais destaca a importância do tabagismo como um fator que pode distorcer os resultados e ter um impacto substancial na saúde da cavidade oral (Jungbauer et al., 2022). Os estudos indicam um impacto significativo do consumo de álcool na composição da microbiota oral. O consumo excessivo de álcool (mais de duas bebidas por dia) está associado a alterações no microbioma oral, incluindo a redução da abundância relativa de *Actinobacteria* e o aumento de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Essas mudanças podem desequilibrar a microbiota e, possivelmente, criar condições que favorecem o desenvolvimento do carcinoma espinocelular da cavidade oral (OSCC). Supõe-se que o desequilíbrio da microbiota induzido pelo álcool possa desempenhar um papel na criação

de um microambiente tumoral. Desta forma, os hábitos alimentares, especialmente o consumo de hidratos de carbono e gorduras, influenciam diretamente a composição e a atividade metabólica da microbiota oral (Fan et al., 2018).

2.3 Disbiose oral e mecanismos de patogenicidade

2.3.1 Formação de biofilmes e colonização por patógenos

A disbiose da cavidade oral, ou o desequilíbrio na composição do microbioma oral, é um fator-chave no desenvolvimento de muitas doenças da cavidade oral (Ye et al., 2024). Um dos principais mecanismos que contribuem para a patogenicidade durante a disbiose é a formação de biofilmes. Do ponto de vista microbiológico, a formação da placa dentária começa com a formação da película adquirida. Este filme acelular é composto por glicoproteínas da saliva, lipídios e polímeros, e adere ao esmalte dentário dentro de alguns minutos após a escovagem. A película serve como um local de adesão para as primeiras bactérias colonizadoras (Dong et al., 2022). Numa cavidade oral saudável, as bactérias comensais são as primeiras a colonizar as superfícies dos dentes. Estas bactérias possuem adesinas específicas que lhes permitem ligar-se aos componentes da película. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio, por exemplo, devido ao consumo excessivo de açúcar, criam-se condições que favorecem o aumento da população de bactérias cariogénicas, como o *Streptococcus mutans* (Graves et al., 2019). O *S. mutans* possui fatores de virulência que lhe permitem aderir à superfície dos dentes, produzir glucanos para a formação do biofilme e metabolizar açúcares em ácido láctico, causando a desmineralização do esmalte. Estreptococos comensais, como o *Streptococcus sanguinis* e o *Streptococcus gordonii*, competem com o *S. mutans* pelos locais de adesão e pelos nutrientes, podendo também inibir o seu crescimento através da produção de substâncias alcalinas, peróxidos e compostos antibacterianos. No entanto, em situação de disbiose, este equilíbrio é perturbado, levando à predominância dos patógenos no biofilme. A maturação do biofilme provoca alterações na sua composição microbiana, o que pode ser tanto causa como consequência da perda de saúde oral (Ye et al., 2024). A formação da placa bacteriana desenvolve-se em quatro etapas principais. Primeiro, certas proteínas da saliva aderem ao esmalte dos dentes e criam uma película chamada película adquirida. Esta camada facilita a fixação das primeiras bactérias, como os estreptococos comensais. Quando há consumo de açúcares e mudanças no ambiente da boca, a bactéria *Streptococcus mutans* consegue aderir-se à superfície dentária e

multiplicar-se, formando uma biofilme dentária mais madura.

Durante este processo, o *S. mutans* produz ácidos e bacteriocinas que dificultam o crescimento dos estreptococos comensais. Por sua vez, os comensais tentam equilibrar esta situação através da produção de substâncias alcalinas e peróxido de hidrogénio (H₂O₂).

No entanto, um ambiente com muitos açúcares provoca um desequilíbrio nesta competição. O número de *S. mutans* aumenta, enquanto a presença das bactérias benéficas diminui. Isto leva a alterações na microecologia oral, reduzindo a diversidade das bactérias e baixando o pH da boca. Este é um exemplo de como a competição entre *Streptococcus mutans* e os estreptococos comensais pode afetar negativamente o equilíbrio do ambiente oral (Fig.1).

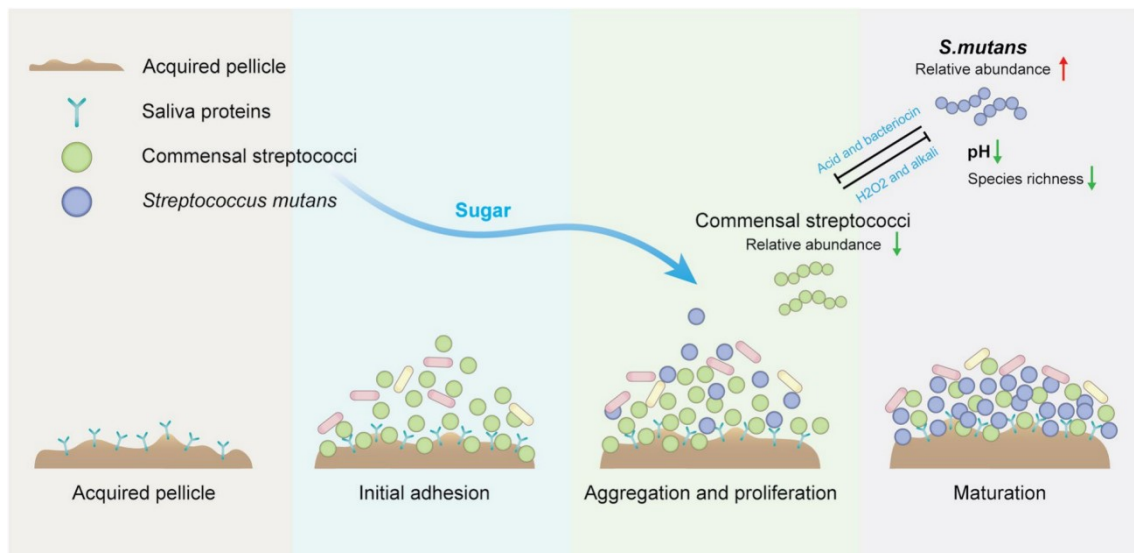


Figura 1
Processo de Formação da biofilme

Nota. Reimpresso de *Competitive dynamics and balance between Streptococcus mutans and commensal streptococci in oral microecology*, por Ye, D., Liu, W., Zhang, Y., & Chen, Y., 2024, *Critical Reviews in Microbiology*. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2024.2389386>. © 2025, reimpresso com permissão de Informa UK Limited, atuando como Taylor & Francis Group.

As gengivas são uma parte importante da cavidade oral, além dos dentes. Quando há desequilíbrio na microbiota desta zona, pode surgir inflamação. Na periodontite, o ambiente torna-se pobre em oxigénio, o que ajuda no crescimento de bactérias anaeróbias, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Estas bactérias estão ligadas à doença e foram muito estudadas antes do aparecimento de novas técnicas, como a sequenciação do RNA 16S. São microrganismos que aparecem mais tarde, quando já há disbiose. O crescimento delas é favorecido por outras bactérias, como

Fusobacterium nucleatum e *Prevotella intermedia*. As do grupo vermelho têm fatores que afetam diretamente o sistema imunitário, especialmente a ação dos neutrófilos (Prucsi et al., 2021).

Porphyromonas gingivalis é considerada uma das principais bactérias associadas à periodontite, integrando o complexo vermelho de patógenos periodontais. Esta espécie destaca-se pela sua capacidade de modular a resposta imunitária inata, particularmente a atividade dos neutrófilos, que são as células mais abundantes na defesa da cavidade oral. Um dos principais fatores de virulência (Tabela 2) desta bactéria são as proteases conhecidas como gingipaínas (*Arg-gingipaína* e *Lys-gingipaína*), que exercem múltiplas funções patogénicas: degradam os componentes da matriz extracelular, facilitando a invasão tecidual; inibem o sistema complemento, o que compromete a destruição bacteriana; e interferem nos recetores das células imunitárias, reduzindo a capacidade inflamatória dos neutrófilos. Além disso, as gingipaínas podem ativar recetores específicos nas células do hospedeiro (PARs), desencadeando reações inflamatórias crónicas, dor, apoptose celular e possíveis respostas autoimunes. *P. gingivalis* também apresenta capacidade de evitar a fagocitose e de sobreviver dentro de biofilmes complexos, frequentemente em associação com *Fusobacterium nucleatum* e *Tannerella forsythia* (Zhang et al., 2020). *Fusobacterium nucleatum* é frequentemente considerada uma bactéria “ponte” na placa dentária, uma vez que é capaz de co-agregar tanto com colonizadores iniciais como tardios, promovendo a maturação do biofilme e a criação de um ambiente anaeróbio. Possui também alguma atividade proteolítica. Desempenha um papel na indução da inflamação. O LPS da *F. Nucleatum* pode estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias. Curiosamente, a *F. nucleatum* também pode suprimir o sistema imunitário do hospedeiro, o que pode contribuir para o desenvolvimento não só da periodontite, mas também de doenças sistémicas, incluindo o cancro (Bostanghadiri et al., 2024). A *Tannerella forsythia* mais uma das principais bactérias envolvidas no desenvolvimento da periodontite. Ela faz parte do chamado complexo vermelho. Esta bactéria consegue sobreviver bem em ambientes com pouco oxigénio (anaeróbio) e é mais frequentemente encontrada em bolsas periodontais profundas. Uma das suas principais características é a produção de proteínas especiais (miropina, karilicina e mirolisina), que a ajudam a evitar a destruição pelo sistema imunitário. Estas substâncias bloqueiam a ação de proteínas de defesa do organismo, comprometem os mecanismos de proteção e permitem que a bactéria sobreviva mesmo em situações de inflamação ativa. Além disso, a *T. forsythia* possui uma camada superficial (S-layer) que a protege contra os anticorpos

e facilita a sua ligação com outras bactérias, especialmente com a *Porphyromonas gingivalis*. Isso contribui para a sua participação ativa na formação e estabilização do biofilme, uma camada densa de bactérias na superfície dos dentes e gengivas. Ela também consegue reduzir a atividade dos neutrófilos, células que são as primeiras a responder às infecções. Com isso, a bactéria consegue escapar à resposta imunitária e colonizar os tecidos de forma mais eficaz. Em estudos com animais, verificou-se que a *T. forsythia* provoca uma inflamação significativa, embora não impeça o movimento das células imunitárias, ao contrário do que acontece com a *P. Gingivalis* (Mammen et al., 2020). *Treponema denticola* é uma espiroqueta móvel que faz parte do complexo vermelho de bactérias, fortemente associado às formas mais graves de periodontite. Esta bactéria destaca-se pela sua capacidade de interferir na resposta imunitária, especialmente na ação dos neutrófilos. Uma das suas proteínas principais, chamada Msp, dificulta o reconhecimento e a chegada dos neutrófilos ao local da infecção, enfraquecendo assim a defesa do organismo. Além disso, *T. denticola* produz enzimas e outras proteínas que ajudam a destruir os tecidos e a escapar ao sistema imunitário. No entanto, quando está em contacto com outras bactérias patogénicas, como *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*, reduz a atividade dos seus próprios fatores de virulência. Provavelmente, esta adaptação permite-lhe colaborar melhor com estas bactérias e evitar uma reação imunitária exagerada. Este comportamento contribui para a estabilidade e sobrevivência da biopelícula bacteriana, onde *T. denticola* atua em cooperação com outros microrganismos envolvidos na inflamação das gengivas (Sarkar et al., 2014). Assim, durante a inflamação associada à periodontite, a redução dos níveis de oxigénio cria um ambiente favorável para *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *Treponema denticola* e outros microrganismos anaeróbios. As enzimas proteolíticas produzidas por estas bactérias contribuem para a destruição dos tecidos do periodonto, enquanto a sua capacidade de induzir e modular processos inflamatórios leva a mais danos e à progressão da doença. Além disso, estas bactérias interferem na função dos neutrófilos, dificultando a sua migração, a atividade de fagocitose e a formação de armadilhas extracelulares (NETs), o que lhes permite escapar à resposta imunitária. Também são capazes de interagir entre si e com outros membros do microbioma, formando biofilmes resistentes e aumentando a sua patogenicidade em situações de disbiose (Ren et al., 2022).

Tabela 2
Comparação dos mecanismos de virulência

Mecanismo	<i>P. gingivalis</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>
Supressão da inflamação	Inibe sinais pró-inflamatórios (gengipaínas)	Reduz a produção de IL-8 e modula a inflamação (miropina e outras proteases)	Perturba o quimiotactismo dos neutrófilos (Msp)
Inibição do sistema complemento	As gengipaínas destroem proteínas do complemento	Karilisina e mirolisina inibem a ativação do sistema complemento	Sem dados claros sobre o efeito no complemento
Inibição das proteases dos neutrófilos	Não possui inibidor específico	A miropina inibe diretamente as proteases dos neutrófilos	Sem dados sobre inibição de proteases
Evasão da fagocitose	Altera a superfície e dificulta a fagocitose	A camada superficial impede o reconhecimento imunitário	Afeta o quimiotactismo e dificulta o reconhecimento pelos neutrófilos (Msp)
Formação de NETs (armadilhas extracelulares)	Induz NETs de forma moderada	Reduz a formação de NETs ao diminuir os sinais inflamatórios	Reduz indiretamente a formação de NETs através da ação do Msp
Interação com outras bactérias	Forma co-agrupamentos com <i>T. forsythia</i> e outras	Coagrega com <i>P. gingivalis</i> , contribuindo para a formação da biopelícula	Coagrega com <i>P. gingivalis</i> e participa da biopelícula sinérgica

Nota. Dados obtidos de *Uncovering the Oral Dysbiotic Microbiota as Masters of Neutrophil Responses in the Pathobiology of Periodontitis*, por Chhibber-Chaturvedi, S. et al., 2025, *Oral Infections*, 10(2), 85–96. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.729717>

Uma das principais vias de disseminação de bactérias patogênicas no corpo humano é a translocação das próprias bactérias e dos seus componentes, como os lipopolissacarídeos (LPS), para a corrente sanguínea, originando bacteriemia. A interação dos LPS com o recetor TLR4 nos macrófagos e neutrófilos ativa uma cascata de sinalização que leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , a IL-1 β e a IL-6, que desempenham um papel central no desenvolvimento da resposta inflamatória

(Nikitakis et al., 2017). Também a aspiração de microrganismos da cavidade oral para as vias respiratórias inferiores é outra via importante de disseminação, especialmente em idosos e pessoas imunocomprometidas, aumentando o risco de pneumonia.

A bactéria *Porphyromonas gingivalis*, considerada o principal agente patogénico da periodontite, possui vários mecanismos que lhe permitem ultrapassar a barreira da mucosa oral e atingir tecidos sistémicos (de Jongh et al., 2023). Um desses mecanismos baseia-se na destruição das ligações entre células epiteliais e da matriz extracelular através de enzimas chamadas gengipaínas. Outro caminho é a passagem da bactéria através das células epiteliais por um processo chamado transcitose, durante o qual *P. gingivalis* evita a destruição celular ao interferir com a autofagia. Além disso, a bactéria pode sobreviver no interior de células do sistema imunitário, como os macrófagos e as células dendríticas, utilizando-as como “cavalos de Troia” para circular pela corrente sanguínea ou sistema linfático. Também foi descrita a cooperação entre *P. gingivalis* e o fungo *Candida albicans*, onde a estrutura do fungo facilita a invasão bacteriana e reduz a resposta imunitária. Estes mecanismos permitem que as bactérias orais e os seus componentes ultrapassem barreiras locais, entrem na circulação sistémica e contribuam para processos inflamatórios associados a doenças como a aterosclerose, a doença de Alzheimer e a pneumonia (Nikitakis et al., 2017; Jongh et al., 2023).

2.4 Relação entre a microbiota oral e as doenças sistémicas

2.4.1 Doenças cardiovasculares (endocardite, aterosclerose)

Endocardite infecciosa (EI) é uma doença inflamatória aguda ou crónica, caracterizada pela infeção do revestimento interno do coração (endocárdio), das válvulas e/ou dos vasos sanguíneos. Esta condição ocorre geralmente quando microrganismos, na maioria das vezes bactérias, entram na corrente sanguínea e se fixam em áreas danificadas do endocárdio. A EI pode ser causada por diversos agentes patogénicos, incluindo *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* e outros microrganismos frequentemente de origem oral, como *Porphyromonas gingivalis*. Esta patologia pode conduzir a complicações graves, incluindo insuficiência cardíaca, embolia e várias manifestações sistémicas, tornando o diagnóstico e o tratamento atempados essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas. O patogénese da endocardite infecciosa começa com a lesão do endotélio, provocada pelo fluxo sanguíneo turbulento resultante de cardiopatias congénitas ou adquiridas, o que leva a microtraumatismos do endotélio e à

ativação das plaquetas com deposição de fibrina, formando um trombo estéril. De seguida, ocorre a bacteriemia durante processos inflamatórios nas gengivas, higiene oral deficiente e intervenções odontológicas, permitindo que *P. gingivalis* entre na corrente sanguínea e colonize o endocárdio danificado (Fig. 2).

A etapa seguinte é a adesão e invasão bacteriana, em que as fimbrias (fimA) participam na fixação ao fibrina e ao endotélio, enquanto as gingipaínas (Rgp, Kgp) promovem a proteólise, a destruição tecidual e a modulação imunitária. Os lipopolissacáridos (LPS) activam o TLR4, desencadeando inflamação local (Di Domenico et al., 2019). Como resultado desta infeção, formam-se vegetações, que consistem em biofilmes revestidos por fibrina e plaquetas, sendo pouco permeáveis às células do sistema imunitário e aos antibióticos (Nikitakis et al., 2017). A resposta imunitária activa a imunidade inata, levando ao aumento dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , à atracção de neutrófilos e macrófagos, o que, por sua vez, provoca inflamação crónica e destruição das válvulas cardíacas. Além disso, os complexos imunes formados podem originar complicações sistêmicas, como glomerulonefrite e vasculite. Assim, a compreensão da patogénese da endocardite infecciosa e da interligação entre o ambiente oral disbiótico e as doenças sistêmicas destaca a necessidade de melhorar a higiene oral e de desenvolver novas abordagens para a prevenção e o tratamento desta condição (Del Giudice et al., 2021).

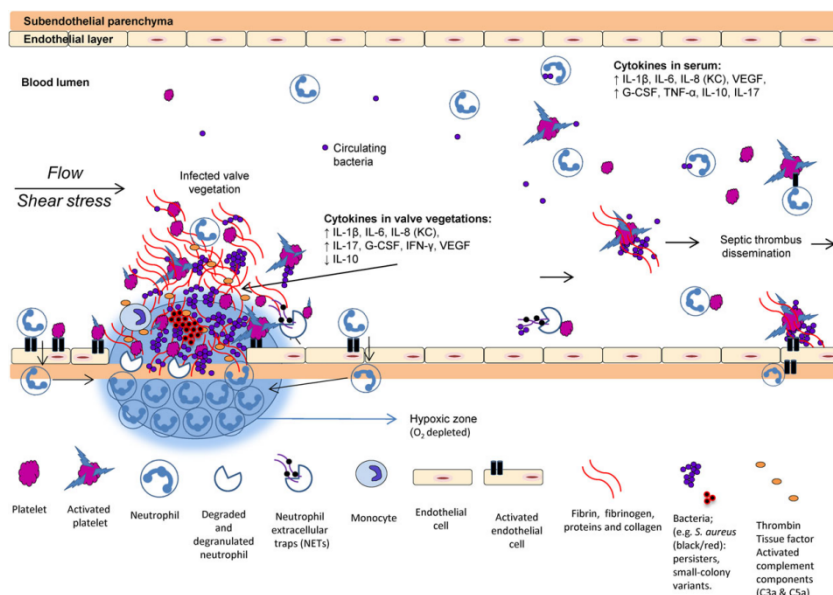


Figura 2

Cenário proposto de interação entre o hospedeiro e os patógenos na endocardite infecciosa

Nota. Reimpresso de Biofilms and host response: Helpful or harmful, por Moser, C. et al., 2017, APMIS, 125(4), 320–338. <https://doi.org/10.1111/apm.12674>. © Copyright 2025, reimpresso com permissão da Wiley

Para o diagnóstico da endocardite infecciosa, é essencial adotar uma abordagem abrangente, na qual a composição da microbiota oral desempenha um papel importante. Há mais de 50 anos que se reconhece que as bactérias da cavidade oral são um fator de risco relevante no desenvolvimento desta patologia. Cerca de 90% dos agentes causadores da endocardite infecciosa pertencem à microbiota transitória ou permanente da boca. Entre eles destacam-se *Streptococcus viridans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. Estas bactérias podem entrar na corrente sanguínea através de lesões na mucosa oral, por exemplo após a escovagem dos dentes ou procedimentos dentários. Geralmente, utilizam-se culturas microbiológicas para identificar os agentes infecciosos, mas este método nem sempre é fiável. Em alguns casos, pode haver resultados falsos negativos, o que acontece entre 2,5% e 70% das vezes (Di Domenico et al., 2019). Isto pode dever-se ao uso prévio de antibióticos, que inibem o crescimento das bactérias no laboratório. Além disso, certos microrganismos crescem de forma lenta ou são difíceis de cultivar. Também podem ocorrer erros técnicos no momento da colheita ou transporte das amostras. Por este motivo, recorre-se cada vez mais a métodos complementares, como a diagnóstico molecular, por exemplo, a PCR dirigida ao RNA 16S, que permite identificar com precisão o agente patogénico, mesmo quando a cultura é negativa (Herrema et al., 2022). Também é útil medir marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), que indica a presença de inflamação sistémica (Di Domenico et al., 2019). O aumento da PCR está relacionado com a ativação da resposta imunitária inata: quando as bactérias entram no organismo, desencadeiam a produção de citocinas inflamatórias, em particular a interleucina-6 (IL-6), que atua no fígado e estimula a produção de proteína C reativa. Este processo pode ser resumido da seguinte forma: Bactérias → ativação do sistema imunitário → IL-6 → fígado → proteína C reativa (PCR). Este marcador é útil não só para o diagnóstico, mas também para acompanhar a resposta ao tratamento.

A endocardite infecciosa é uma doença aguda causada por bactérias. Já a aterosclerose é crónica e envolve inflamação, sem presença direta de bactérias. São dois mecanismos diferentes: um por infeção, outro por influência do sistema imunitário. A aterosclerose é uma doença complicada. Começa com inflamação, danos nas paredes dos vasos e acumulação de gordura. No início, há lesão do endotélio, que pode ser provocada por pressão, inflamação ou contacto com gorduras alteradas. Isso afeta o bom funcionamento dos vasos e reduz a produção de óxido nítrico, que é importante para a dilatação. Com o dano, o corpo reage com inflamação. Células como monócitos e

linfócitos vão até ao local e libertam substâncias inflamatórias. Estas moléculas chamam mais células de defesa, e a inflamação continua, tornando-se crónica (Santos Júnior & Izabel, 2019). Neste ambiente inflamatório, ocorre o acúmulo de lípidos. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL), especialmente na forma oxidada, atravessam o endotélio danificado e acumulam-se na parede dos vasos. Acredita-se que agentes patogénicos da microbiota oral possam interferir com o metabolismo lipídico, tornando os lípidos mais suscetíveis à oxidação, o que agrava ainda mais a inflamação. As formas oxidadas do colesterol são tóxicas para as células e induzem apoptose das células endoteliais (Giordano-Kelhoffer et al., 2022). Assim, a aterosclerose não é o resultado de uma infeção bacteriana direta, mas sim uma consequência da exposição prolongada a moléculas microbianas e mediadores inflamatórios, ao contrário da endocardite infecciosa, que resulta da invasão direta de bactérias.

As doenças cardiovasculares (DCV) podem influenciar o estado da periodontite sob vários pontos de vista:

1. **Inflamação sistémica:** Uma vez que as DCV estão associadas a um estado inflamatório sistémico, esta inflamação pode ter um impacto negativo nos tecidos gengivais. Níveis elevados de marcadores inflamatórios, como citocinas e proteínas glicadas, podem contribuir para a progressão da periodontite, agravando o estado das gengivas e dos dentes (Giordano-Kelhoffer et al., 2022).
2. **Irrigação sanguínea e nutrição dos tecidos:** Nas DCV, podem ocorrer alterações no sistema circulatório que levam à redução do aporte sanguíneo aos tecidos gengivais. Patologias como a aterosclerose podem diminuir a disponibilidade de oxigénio e de nutrientes para os tecidos, o que, por sua vez, pode dificultar a cicatrização das lesões inflamatórias nos tecidos periodontais (Deppe et al., 2022).
3. **Resposta imunitária:** O estado de saúde de um paciente com DCV pode alterar a sua resposta imunitária, tornando as gengivas mais suscetíveis a infeções. As bactérias patogénicas que causam periodontite podem espalhar-se mais facilmente quando o sistema imunitário está enfraquecido, o que conduz ao agravamento das doenças gengivais (Santos Júnior & Izabel, 2019).
4. **Comorbilidades:** Os pacientes com doenças cardiovasculares apresentam frequentemente outras condições associadas, como a diabetes, que também constitui um fator de risco para a periodontite. Por exemplo, a diabetes pode dificultar o controlo dos

níveis de glicemia e favorecer a inflamação, agravando assim o estado das gengivas (Marcano-Ruiz et al., 2023).

5. Tratamento e medicamentos: Alguns fármacos utilizados no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) podem ter efeitos secundários que afetam a saúde oral. Por exemplo, os anticoagulantes podem estar associados a um maior risco de hemorragias e inflamação gengival, agravando o estado da periodontite (Marcano-Ruiz et al., 2023).

Deste modo, existe uma relação bidirecional entre as DCV e a periodontite. Cada uma destas condições pode influenciar negativamente a outra, o que sublinha a importância de uma abordagem integrada na prevenção e tratamento tanto das doenças cardíacas como das doenças orais.

2.4.2 Diabetes e controlo dos níveis de glicose

A *diabetes mellitus* é uma doença metabólica crónica caracterizada por uma alteração na produção de insulina, na sensibilidade à insulina ou em ambos os mecanismos em simultâneo. A etiologia da diabetes é complexa e envolve a interação de factores genéticos e ambientais que conduzem à hiperglicemia (Guo et al., 2023). O patogénese da diabetes está intimamente ligado a distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, nos quais a desregulação dos níveis de glicose pode desencadear e sustentar uma inflamação sistémica crónica (Prince et al., 2023). Quando o organismo não consegue utilizar ou produzir insulina de forma eficaz, isso leva à hiperglicemia – um aumento dos níveis de glicose no sangue. Esta hiperglicemia crónica desencadeia uma série de processos patológicos que contribuem para a inflamação sistémica (Graves et al., 2020). Ativação de vias pró-inflamatórias: Níveis elevados de glicose podem ativar diretamente várias vias de sinalização celular, como a proteína cinase C (PKC) e a via dos polióis (acumulação de sorbitol), o que leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 beta (IL-1 β). Estas citocinas são mediadores-chave da inflamação sistémica (Graves et al., 2020). Presume-se também que a IL-17 desempenha um papel fundamental no processo da resposta inflamatória. A diabetes aumenta a expressão da interleucina-17 (IL-17) principalmente devido à hiperglicemia crónica, que ativa vias pró-inflamatórias e favorece a diferenciação das células Th17, as principais produtoras de IL-17. Em condições de diabetes, observa-se a ativação do fator nuclear NF- κ B e da via JNK, o que leva a um aumento da produção de IL-17 em vários tecidos,

incluindo o pâncreas, os rins, a retina e o tecido adiposo (Elahi et al., 2024). Isto é importante porque a IL-17 é um mediador-chave da resposta inflamatória: ela induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF- α), quimiocinas e moléculas de adesão, intensificando a infiltração dos tecidos por neutrófilos e macrófagos. Como resultado, a IL-17 contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina, apoptose das células β , lesões vasculares e progressão das complicações diabéticas, como a nefropatia e a retinopatia. Além disso, a IL-17 pode ser sintetizada não apenas pelas células do sistema imunológico, mas também pelas células β e α dos ilhéus pancreáticos em condições de diabetes, o que não deveria ocorrer normalmente. Isso intensifica ainda mais a inflamação local (Qiu et al., 2021). Assim, o aumento da expressão de IL-17 na diabetes desempenha um papel central na manutenção da inflamação crônica e no desenvolvimento de complicações nos órgãos, tornando esta citocina um possível alvo terapêutico para os aspectos inflamatórios da diabetes. Estudos demonstraram que a inibição da IL-17 em ratinhos diabéticos altera a composição bacteriana e reduz a inflamação (Xiao et al., 2017). Stress oxidativo: a hiperglicemia promove a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO), o que leva ao stress oxidativo. Os níveis elevados de glicose conduzem à produção excessiva de ERO por diversos mecanismos, incluindo a ativação das vias mitocondriais e a ativação de enzimas como a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase). O stress oxidativo, por sua vez, também pode ativar fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que regula a expressão de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, entre outros mediadores inflamatórios. Isto conduz a um aumento da resposta inflamatória e à degradação dos tecidos. De forma simplificada, pode representar-se o esquema: ERO \rightarrow Stress oxidativo \rightarrow Inflamação \rightarrow Danos tecidulares (incluindo os tecidos periodontais) (Graves et al., 2020).

Disfunção endotelial: Em pacientes com *diabetes mellitus*, níveis cronicamente elevados de glicose promovem a formação ativa de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que se acumulam nos tecidos, incluindo a parede vascular. Estas moléculas podem modificar irreversivelmente proteínas da matriz extracelular e da superfície celular, comprometendo a integridade estrutural do endotélio. Além disso, os AGEs interagem com o seu recetor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), expresso nas células endoteliais. A ativação do RAGE desencadeia uma cascata de vias de sinalização, incluindo a ativação de fatores de transcrição e a alteração da expressão de genes envolvidos na adesão celular, na permeabilidade e na remodelação da parede vascular.

Como resultado, a função de barreira do endotélio é comprometida, a permeabilidade vascular aumenta e criam-se condições propícias à infiltração de células inflamatórias e de outras moléculas nos tecidos subjacentes (Fig. 3). Estas alterações desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de complicações microvasculares da diabetes, incluindo as alterações nos tecidos periodontais (Borgnakke et al., 2018).

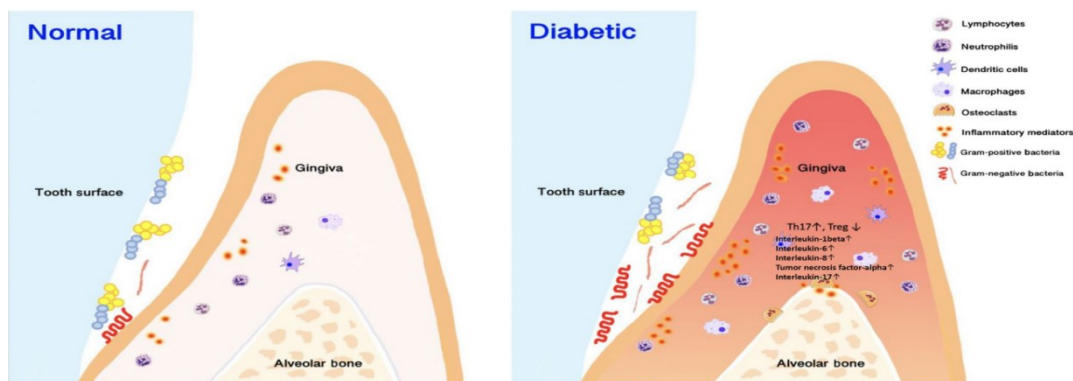


Figura 3
Efeito da diabetes na inflamação periodontal e disbiose microbiana.

Nota. Reimpresso de *The impact of diabetes on periodontal diseases*, por Graves, D. et al., 2020, *Periodontology* 2000, 82(1), 214–224. <https://doi.org/10.1111/prd.12318>. © 2019 John Wiley & Sons A/S. Publicado por John Wiley & Sons Ltd.

Redução na produção de mediadores anti-inflamatórios: De acordo com os dados do estudo, a diabetes pode estar associada à diminuição da produção de mediadores anti-inflamatórios essenciais, como a interleucina-4 (IL-4), a interleucina-10 (IL-10) e o factor de crescimento transformador beta (TGF- β). Estes mediadores desempenham um papel fundamental na regulação dos processos inflamatórios e na manutenção da homeostase no organismo. A sua produção comprometida conduz a um aumento dos processos pró-inflamatórios e a um desequilíbrio entre estes dois grupos de factores, o que mantém um estado de inflamação crónica no organismo (Favale et al., 2024). A inflamação crónica provocada pela diabetes contribui para o desequilíbrio microbiano na cavidade oral e para o desenvolvimento de uma microbiota periodontal patogénica. Citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-17 são ativadas em condições de hiperglicemia e promovem a degradação dos tecidos periodontais, criando um ambiente rico em proteínas e ferro, favorável ao crescimento de patogénios anaeróbios como *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. Em pessoas com diabetes, observa-se um aumento da concentração de glicose no fluido gengival, o que alimenta bactérias dependentes de açúcares e favorece o crescimento de microrganismos patogénicos. Isto contribui para um desequilíbrio da microbiota oral conhecido como disbiose. Além disso, a hiperglicemia crónica reduz a atividade funcional dos neutrófilos e macrófagos, enfraquecendo as

defesas antimicrobianas e facilitando a colonização bacteriana dos tecidos. A diabetes também estimula a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e RAGE, que promovem a fixação bacteriana e intensificam a resposta inflamatória, perpetuando assim o ciclo vicioso entre inflamação e disbiose microbiana (Graves et al., 2020).

As bactérias mais significativas associadas ao diabetes são *Actinomyces naeslundii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Parvimonas micra*, *Rothia spp.*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes* e representantes do complexo "red complex" (por exemplo, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*).

Actinomyces naeslundii é um microrganismo que, apesar de pertencer à flora comensal, apresenta um potencial patogénico significativo. Nas fases iniciais da colonização da microbiota oral, *A. naeslundii* participa ativamente na formação da biopelícula dentária. No entanto, estudos demonstram que esta espécie é capaz de induzir a reabsorção do osso alveolar, ou seja, a destruição do tecido ósseo que envolve os dentes, num grau comparável ao causado por bactérias patogénicas. À medida que o processo inflamatório progride - especialmente na presença de fatores como sangramento gengival, bolsas periodontais profundas ou diabetes mellitus, o ecossistema microbiano altera-se, favorecendo o predomínio de patogénios ainda mais agressivos. *Porphyromonas gingivalis*, reconhecido como o principal agente etiológico da periodontite, passa a dominar, exercendo um impacto ainda mais destrutivo sobre os tecidos periodontais. Assim, embora *A. naeslundii* possa iniciar inflamação e danos ósseos, é o aumento da população de *P. gingivalis* que pode ser considerado um marcador de formas mais graves e progressivas da periodontite (Prince et al., 2023). Assim, as perturbações do metabolismo da glicose na diabetes desencadeiam uma cascata multifacetada de eventos, incluindo a ativação direta de vias inflamatórias, o stress oxidativo, a disfunção endotelial e alterações na composição da microbiota, que em conjunto contribuem para o desenvolvimento e manutenção de um estado inflamatório sistémico crónico (Fig. 4). Esta inflamação crónica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão de numerosas complicações associadas à diabetes (Wade, 2021).

É importante referir que, tal como a diabetes pode contribuir para o desenvolvimento da periodontite, a inflamação crónica causada pela periodontite também pode influenciar a resistência à insulina. Isto acontece através de vários mecanismos

ligados entre si. Em primeiro lugar, a inflamação nas gengivas facilita a entrada de componentes das bactérias (como os lipopolissacarídeos e outros fatores de virulência da *Porphyromonas gingivalis*) na corrente sanguínea. Estes elementos ativam o sistema imunitário e aumentam a produção de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6. Estas citocinas interferem com o funcionamento normal da insulina nos tecidos do corpo, como o fígado, os músculos e o tecido adiposo, ao ativarem certas vias inflamatórias (NF- κ B, JNK e ERK), o que acaba por dificultar a ação da insulina (Thouvenot et al., 2022).

O segundo mecanismo importante da ligação entre a periodontite e a diabetes está relacionado com o aumento da infiltração de células imunitárias, especialmente macrófagos, no tecido adiposo, o que mantém a inflamação crónica e contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina. Além disso, os produtos bacterianos dos patógenos periodontais podem danificar a barreira intestinal e alterar a composição da microbiota, causando endotoxemia metabólica - ou seja, a entrada de toxinas na corrente sanguínea, o que agrava ainda mais a inflamação e prejudica o metabolismo. Neste contexto, desempenham um papel especial as pequenas vesículas extracelulares (small extracellular vesicles, sEVs), que se encontram em maior quantidade no sangue de pacientes com periodontite (Wang et al., 2022). Estas vesículas contêm moléculas biologicamente ativas, incluindo microRNA, proteínas e lípidos, capazes de interferir com a sinalização da insulina, sobretudo nas células do fígado. Também ativam vias pró-inflamatórias como a NF- κ B e podem conter componentes de patógenos orais, como *Porphyromonas gingivalis*, influenciando assim a resposta imunitária e agravando a inflamação sistémica. Deste modo, as sEVs funcionam como mediadores entre a infeção local e as complicações metabólicas sistémicas, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina (F. Wang et al., 2022).

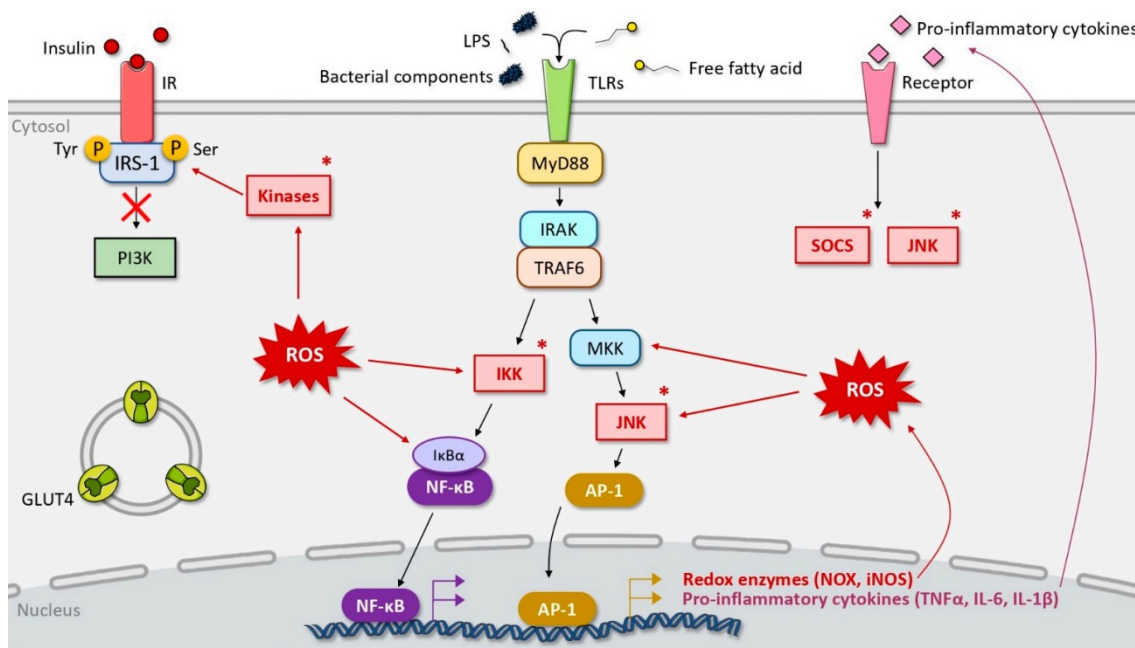


Figura 4
Mecanismos moleculares que prejudicam a sinalização da insulina.

Nota. Reimpresso de Periodontitis and metabolic syndrome: A bidirectional relationship, por Tettamanti, L., Gaudio, R. M., Andriani, G., & Tagliabue, A., 2022, Biomolecules, 12(3), 378. <https://doi.org/10.3390/biom12030378>. Licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY).

Assim, observa-se uma relação fisiopatológica bidirecional entre a periodontite e a diabetes mellitus, na qual a inflamação, as alterações metabólicas e as modificações da microbiota se reforçam mutuamente, promovendo a cronicidade de ambas as condições. Abaixo apresenta-se um esquema que ilustra de forma clara os principais elos desta interação e a influência recíproca entre a inflamação oral e a hiperglicemia.

2.4.3 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente pessoas com mais de 65 anos e é caracterizada por um declínio cognitivo significativo que interfere nas atividades diárias. Atualmente, cerca de 47 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de demência associada à DA, e estima-se que esse número atinja 131,5 milhões até 2050 (Maitre et al., 2021).

A patogênese da doença de Alzheimer (DA) envolve uma cascata complexa de alterações moleculares e celulares, cujas principais manifestações são a formação de placas amiloides e de novos neurofibrilares (NFTs). A formação das placas amiloides

assenta numa clivagem proteolítica anómala da proteína precursora da beta-amiloide (APP), uma proteína transmembranar do tipo I. A APP é clivada por enzimas α -, β - e γ -secretases. No contexto patológico, predomina a via β - e γ -dependente, conduzindo à formação de agregados A β 40 e A β 42, propensos à deposição e formação de placas amiloides no espaço extracelular. No cérebro, a β -secretase é representada pela enzima BACE1, enquanto a γ -secretase constitui um complexo multiproteico que inclui as presenilinas (PSEN1 e PSEN2), a nicastina (NCSTN), o APH1 e o PEN2. A atividade anómala destas enzimas leva à acumulação de formas neurotóxicas da beta-amiloide, promovendo alterações degenerativas nos tecidos cerebrais. A formação dos novos neurofibrilares está associada à disfunção do metabolismo da proteína tau associada aos microtúbulos. Este processo é exacerbado por fatores pró-inflamatórios, nomeadamente pela interleucina-1 β (IL-1 β), que reduz a atividade da proteína fosfatase 2A (PP2A), a principal enzima responsável pela desfosforilação da proteína tau (Jungbauer et al., 2022). Como resultado, a proteína tau hiperfosforilada perde a capacidade de estabilizar os microtúbulos, levando à disrupção da estrutura neuronal, à disfunção dos neurónios e, posteriormente, à sua morte (Fig. 5).

Um mecanismo adicional que contribui para a patogénese da DA é a inflamação crónica. Foi demonstrado que processos inflamatórios aumentam a atividade da β -secretase (BACE1) e da γ -secretase, promovendo assim a produção aumentada de A β 40 e A β 42 e o desenvolvimento de alterações neurodegenerativas (Dominy et al., 2019).

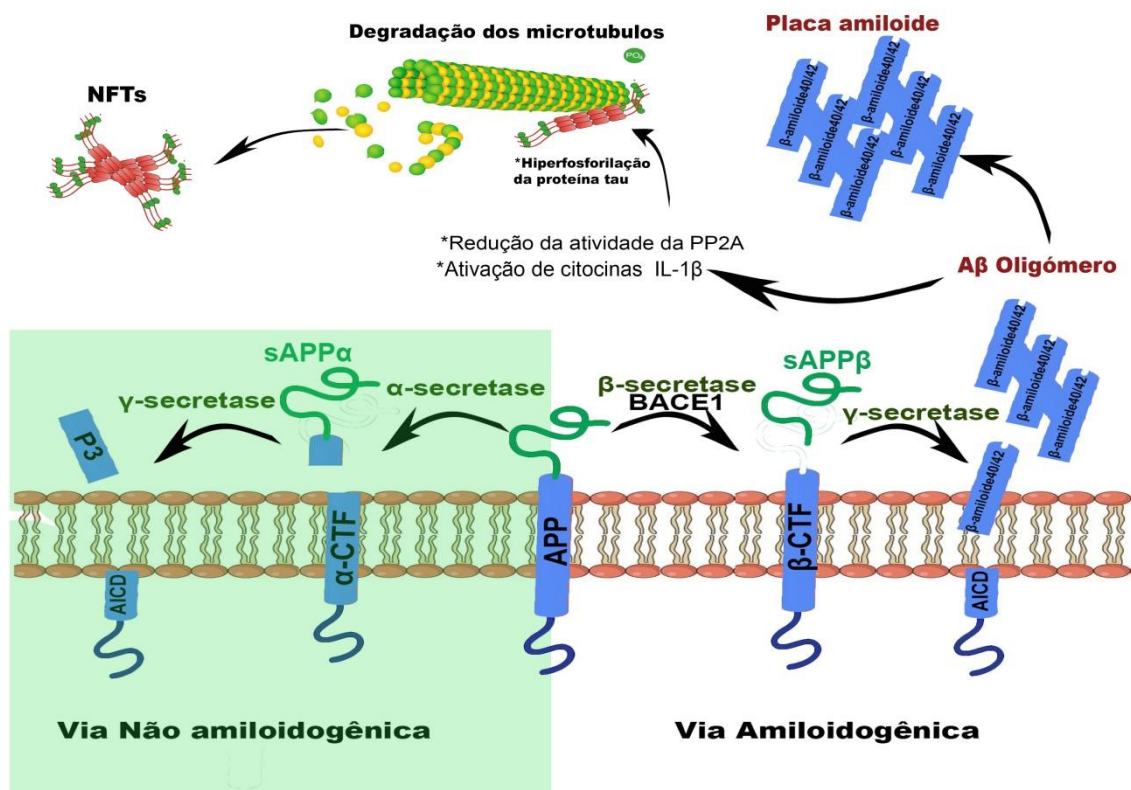


Figura 5 Principais vias de clivagem da APP e mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da Doença de Alzheimer

Nota. Imagem elaborada pela autora no Adobe Photoshop com base em *Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches*, por Khan, A., Hussain, A., Naveed, M., & Rauf, A., 2023, *Heliyon*, 9(3), e13604. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13604>

Os fatores genéticos também desempenham um papel significativo: a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APO $\epsilon 4$) está associada a um risco aumentado de acumulação de β -amiloide e de progressão da doença (Liu et al., 2019).

O envelhecimento do organismo é um fator de risco independente e o mais importante para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Com o avançar da idade, a eficácia dos mecanismos de depuração da β -amiloide diminui e a predisposição para processos inflamatórios crônicos aumenta, agravando ainda mais os processos neurodegenerativos (Jungbauer et al., 2022).

Assim, a patogênese da doença de Alzheimer representa uma complexa interação de alterações nos processos de proteólise da APP, acumulação de β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, ativação de vias inflamatórias, predisposições genéticas e alterações relacionadas com o envelhecimento, levando à disfunção sináptica, perda de neurónios e declínio cognitivo progressivo. Os mecanismos subjacentes a estes processos

e à sua interação ainda não estão totalmente compreendidos, o que dificulta significativamente o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos eficazes para esta doença (Ren et al., 2022).

Está comprovada a existência de uma ligação entre a microbiota oral e a microbiota intestinal, que pode influenciar o funcionamento do sistema nervoso central através do eixo "cavidade oral - intestino - cérebro". Alterações na microbiota oral podem afetar a composição da microbiota intestinal, bem como a permeabilidade da parede intestinal (o chamado "síndrome do intestino permeável"), o que pode levar à translocação de patógenos e moléculas pró-inflamatórias para a corrente sanguínea e, eventualmente, para o sistema nervoso central. Esta interação entre órgãos é particularmente relevante no contexto do envelhecimento, quando os mecanismos de defesa do organismo se encontram enfraquecido (Ren et al., 2022).

Um fator importante são os problemas associados aos ensaios clínicos: estes frequentemente incluem pacientes com estágios já desenvolvidos da doença de Alzheimer (em fases leve ou moderada), quando uma neurodegeneração significativa já ocorreu, o que dificulta a obtenção de efeitos clínicos substanciais. Além disso, o desenvolvimento de fármacos capazes de atravessar eficazmente a barreira hematoencefálica constitui um desafio considerável. A barreira hematoencefálica é um mecanismo de proteção que impede a passagem de muitas substâncias do sistema circulatório para o sistema nervoso central (Jungbauer et al., 2022). Atualmente, os métodos de tratamento existentes para a doença de Alzheimer estão principalmente orientados para o alívio dos sintomas, não conseguindo parar nem reverter a progressão da doença. Insuficiência da abordagem de alvo único: Muitas abordagens terapêuticas foram direcionadas para a redução do acúmulo de A β . No entanto, os ensaios clínicos muitas vezes não demonstraram uma melhoria significativa nas funções cognitivas. Isto pode indicar que o direcionamento exclusivo ao amiloide é insuficiente e que outros fatores também estão envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer (Ilievski et al., 2018).

Apesar de muitas estratégias terapêuticas para a doença de Alzheimer (DA) terem sido direcionadas para a redução da acumulação de monómeros de beta-amiloide (A β), os ensaios clínicos frequentemente não demonstraram melhorias significativas nas funções cognitivas, o que evidencia a insuficiência do direcionamento exclusivo ao A β e aponta para uma patogênese multifatorial da doença. Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse no papel da microbiota oral e na sua ligação ao desenvolvimento da DA. Em particular, *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno periodontal, foi

identificado no cérebro de pacientes com DA, e as suas enzimas, as gingipaínas, mostraram ser capazes de induzir neurodegeneração e fragmentação da proteína tau, outro elemento-chave envolvido na patogênese da doença (Jungbauer et al., 2022).

Os resultados de estudos realizados em modelos experimentais animais demonstraram que a administração oral crônica de *Porphyromonas gingivalis* conduz ao desenvolvimento de processos inflamatórios nos tecidos do cérebro, acompanhados por alterações neurodegenerativas. Além disso, foi observado que a presença contínua deste patógeno estimula a produção de beta-amilóide (A β) componente chave associada à patologia da doença de Alzheimer (Ilievski et al., 2018). *P. gingivalis* produz enzimas específicas, as gingipaínas (*gingipains*), que são consideradas os principais fatores da sua virulência. Estas enzimas danificam os tecidos, promovem a inflamação e comprometem as barreiras do organismo, como a barreira hematoencefálica. Por este motivo, as estratégias terapêuticas atuais estão focadas no desenvolvimento de fármacos capazes de inibir (bloquear) a atividade das gingipaínas. Espera-se que a inibição destas enzimas ajude a prevenir ou a retardar os processos inflamatórios no cérebro, a reduzir a acumulação de beta-amilóide (A β) e, possivelmente, a abrandar a progressão da neurodegeneração associada à doença de Alzheimer (Kushkevych et al., 2020). Embora os estudos pré-clínicos tenham demonstrado resultados promissores, evidenciando a capacidade de inibidores de gingipaínas, como o COR388 (dirigido contra Kgp), para reduzir os níveis de *Porphyromonas gingivalis*, A β 1-42 e TNF α no cérebro de modelos animais, os ensaios clínicos em humanos não conseguiram confirmar uma melhoria cognitiva. Em particular, o ensaio clínico de fase II/III (NCTC03823404), que envolveu mais de 500 pacientes com doença de Alzheimer em estádios leve a moderado, tratados com COR388 duas vezes por dia durante 48 semanas, foi interrompido prematuramente devido à ausência de efeitos cognitivos positivos e à detecção de problemas hepáticos. Estes resultados levantam dúvidas quanto ao papel exclusivo de *P. gingivalis* e das suas gingipaínas na patogênese da doença de Alzheimer. Além disso, podem refletir as dificuldades associadas à entrega de medicamentos no contexto da biofilme polimicrobiana da cavidade oral, a qual limita a penetração e eficácia dos agentes terapêuticos. Assim, apesar da fundamentação biológica para o direcionamento dos principais fatores de virulência dos patógenos periodontais, a tradução dos sucessos pré-clínicos em práticas clínicas eficazes no tratamento da doença de Alzheimer continua a ser um desafio significativo (Jungbauer et al., 2022).

Para além de *Porphyromonas gingivalis*, outros microrganismos orais podem também desempenhar um papel importante na patogénese da doença de Alzheimer através de mecanismos de neuroinflamação e acumulação de beta-amilóide (A β) (Maitre et al., 2021). *Treponema denticola*, uma espiroqueta associada à periodontite, é capaz de produzir fatores de virulência que promovem a inflamação, incluindo a ativação de reações gliais no cérebro. Quando invade o sistema nervoso central, *T. denticola* ativa células da microglia, provocando a libertação de citocinas pró-inflamatórias e o desenvolvimento de neuroinflamação (Chen et al., 2022). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, também associado à periodontite, produz toxinas que danificam os tecidos e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, promovendo reações inflamatórias e a disfunção dos neurónios, o que conduz à acumulação de A β (Liu et al., 2019). *Fusobacterium nucleatum*, conhecido pelo seu impacto no desenvolvimento da periodontite e pela sua capacidade de induzir inflamação sistémica, pode igualmente penetrar no sistema nervoso central, intensificar a acumulação de A β e ativar a microglia, contribuindo para uma neuroinflamação adicional (Wu et al., 2021). A interação destes microrganismos com o sistema neuronal desencadeia processos inflamatórios complexos que modificam os mecanismos de acumulação de A β e de progressão da doença de Alzheimer, estando também associada à disfunção da resposta imunitária do organismo, o que agrava a neurodegeneração e o agravamento do estado dos pacientes.

2.4.4 Infecções respiratórias (pneumonia, DPOC)

As doenças respiratórias constituem um grupo de patologias que afetam o sistema respiratório, incluindo doenças como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), a asma e a pneumonia. Estas condições podem provocar diversos sintomas, como tosse, falta de ar e expetoração, e podem ter causas tanto infecciosas como não infecciosas. A pneumonia é uma doença infecciosa caracterizada pela inflamação dos alvéolos pulmonares, que pode ser causada por infeções bacterianas, virais ou fúngicas. A microbiota da cavidade oral desempenha um papel importante na patogénese da pneumonia e de outras doenças respiratórias (Fig. 6). A cavidade oral, juntamente com a cavidade nasal, constitui uma via direta para a entrada de microrganismos nos segmentos inferiores do sistema respiratório. Existem evidências sólidas de que o estado da cavidade oral influencia o desenvolvimento da pneumonia por aspiração. Em particular, a aspiração de dentes pode ser uma causa de infeção pulmonar. As bactérias orais podem atuar como

reservatório de patógenos respiratórios, especialmente em pacientes submetidos a ventilação mecânica (Mammen et al., 2020). A interação entre a microbiota oral e a pneumonia constitui um processo complexo e multifacetado, que desempenha um papel importante na patogênese das infecções respiratórias. Estudos demonstram que bactérias patogênicas da cavidade oral, como *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, podem ser aspiradas para os pulmões, provocando pneumonia por aspiração, especialmente em pacientes com perturbações da deglutição. Além disso, enzimas libertadas por bactérias associadas à periodontite são capazes de modificar as mucosas do trato respiratório, aumentando a adesão de patógenos respiratórios e favorecendo a sua colonização. A investigação também indica que os níveis de enzimas hidrolíticas na saliva podem aumentar em situações de má higiene oral, levando à destruição da película mucosa protetora e à diminuição da resposta imunitária local. Os citocinas libertados pelas gengivas inflamadas podem ser transportados até aos pulmões, intensificando os processos inflamatórios e contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento de doenças como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) (Tanner et al., 2022).

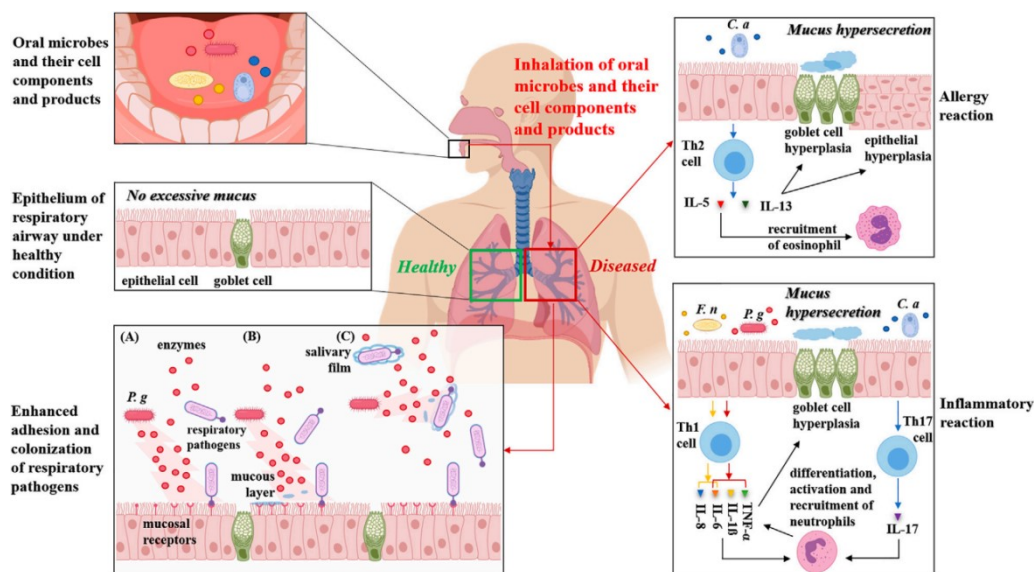


Figure 6

Mecanismos potenciais de aspiração de microrganismos orais e seus componentes celulares e produtos para o trato respiratório inferior, modulando a reação imunológica e facilitando a adesão e colonização de patógenos respiratórios. Impressado de "Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases", por J. Dong, W. Li, Q. Wang, et al., 2022, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 718222. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>. Usado sob a licença Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY).

Utilizando métodos moleculares, como o sequenciamento do RNA ribossômico 16S, os investigadores conseguiram identificar estirpes bacterianas idênticas tanto em amostras orais como em amostras de lavagem broncoalveolar (BAL). Por exemplo, num

dos estudos foi observado que determinadas espécies bacterianas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, estavam presentes tanto na placa dentária como nas amostras respiratórias de pacientes com pneumonia e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Estas descobertas realçam a importância da microbiota oral no contexto das doenças respiratórias. Os patógenos isolados da placa dentária podem estar associados a um risco aumentado de infecções respiratórias, especialmente em idosos e em indivíduos com o sistema imunitário comprometido. Os estudos indicam que a melhoria da saúde oral e o controle da placa dentária podem reduzir a frequência das exacerbações das doenças respiratórias, abrindo assim novas possibilidades para a prevenção destas infecções através de cuidados de saúde oral (Dong et al., 2022).

Além disso, foram identificadas diferenças no microbioma da orofaringe entre indivíduos com doenças pulmonares obstrutivas e pessoas saudáveis, com um aumento das espécies de *Pseudomonas* e *Lactobacillus* nas doenças obstrutivas. Ao mesmo tempo, em indivíduos saudáveis foi observado um maior número de bactérias do filo *Firmicutes*, como *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella* e *Neisseria* (Mammen et al., 2020). A relação entre a microbiota oral e o desenvolvimento de pneumonia em idosos, especialmente aqueles residentes em instituições de cuidados prolongados, está bem documentada em diversos estudos (Dong et al., 2022). Na literatura que estudei, é referido que pessoas idosas com pneumonia têm mudanças na microbiota das vias respiratórias superiores. A composição das bactérias nessa zona fica diferente. Isso pode estar ligado ao enfraquecimento do estado geral de saúde. Também se relaciona com a perda da proteção natural das mucosas. Também foi demonstrado que a má condição da cavidade oral, incluindo doenças periodontais e higiene deficiente, está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de pneumonia em idosos, particularmente em lares e instituições de longa permanência. Além disso, o aumento da quantidade de bactérias patogênicas na cavidade oral pode levar à sua aspiração para as vias respiratórias inferiores, favorecendo o surgimento e a progressão de infecções respiratórias em indivíduos vulneráveis. Estes dados destacam a importância da manutenção da saúde oral como uma estratégia fundamental na prevenção de pneumonias em populações idosas (Mammen et al., 2020).

2.4.5 Cancro e possíveis mecanismos oncogénicos

As neoplasias, ou formações tumorais, resultam de uma divisão celular anómala, que pode manifestar-se sob a forma de processos tanto benignos como malignos. Estes processos caracterizam-se por alterações na estrutura e na função das células, o que pode levar à formação de tumores de diferentes naturezas e graus de malignidade. Nos últimos anos, tem-se verificado um interesse crescente no estudo da microbiota oral e no seu papel crítico no patogénese de vários tipos de cancro, incluindo o cancro da cavidade oral (CCO).

Do ponto de vista científico, o patogénese das doenças oncológicas é complexo e multifatorial, sendo determinado por uma multiplicidade de fatores. Um desses fatores é a composição microbiológica do organismo, que inclui a diversidade de microrganismos que habitam o ser humano. Estudos demonstram que determinados tipos de bactérias, vírus e fungos podem contribuir tanto para o desenvolvimento como para a progressão do cancro. Por exemplo, microrganismos patogénicos como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* têm sido associados ao aparecimento de cancro oral, pois podem induzir inflamação crónica e ativar processos que levam a mutações e a uma proliferação celular aumentada.

A microbiota da cavidade oral, como componente único do organismo humano, desempenha não apenas funções de proteção, mas também pode influenciar a capilarização, a angiogénese e a resposta imunitária, fatores que, por sua vez, afetam o desenvolvimento tumoral (Irfan et al., 2020). Um dos principais mecanismos deste tipo de influência é a inflamação crónica induzida por patogénios. Bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola* exercem um impacto significativo no desenvolvimento de doenças oncológicas, em particular do carcinoma espinocelular da cavidade oral, através da activação de vários mecanismos patofisiológicos ao nível celular. Um dos caminhos-chave envolve a interacção entre componentes bacterianos, nomeadamente o lipopolissacarídeo (LPS), e receptores do sistema imunitário inato, em especial os receptores tipo Toll (TLR), como o TLR2 e o TLR4, expressos na superfície de células epiteliais e imunitárias. O LPS liga-se à proteína ligadora de LPS (LBP) e ao TLR4, o que activa cascatas de sinalização, incluindo a via do factor nuclear kappa B (NF- κ B). (Chattopadhyay et al., 2019) Esta activação leva à produção intensiva de citocinas pró-inflamatórias - IL-1 β , IL-6, TNF- α e outros mediadores da inflamação. A coinfeção bacteriana crónica, que mantém uma

estimulação constante dos receptores TLR, cria um ambiente inflamatório persistente que, por sua vez, favorece a carcinogénese (Kleinstein et al., 2020).

Esta micro-sinalização inflamatória interfere na regulação do ciclo celular: potencia a proliferação de células epiteliais (incluindo através das vias de sinalização Wnt/ β -catenina, MAPK e da expressão da ciclina D1) e, simultaneamente, suprime a apoptose. *P. gingivalis*, por exemplo, inibe a apoptose activando a via de sinalização Akt e sequestrando a proteína pro-apoptótica Bad, bem como por meio da hidrólise de ATP extracelular e da inibição da actividade do receptor P2X7. Para além disso, *F. nucleatum* é capaz de induzir a apoptose de linfócitos, enfraquecendo assim o controlo imunológico antitumoral. Em conjunto, estes mecanismos criam condições favoráveis à transformação celular, ao acúmulo de mutações, ao crescimento tumoral acentuado e à evasão da vigilância imunitária (Gholizadeh et al., 2016). Além disso, os microrganismos da cavidade oral podem contribuir para a disfunção da barreira epitelial, aumentando assim a permeabilidade dos tecidos. Esta condição favorece a penetração de patógenos e toxinas, que podem, por sua vez, desencadear processos inflamatórios adicionais e promover a evolução tumoral. Estudos do microbioma da cavidade oral em pacientes com lesões potencialmente malignas revelaram que o aumento da quantidade de bactérias específicas, como *Fusobacterium* e *Porphyromonas*, está correlacionado com alterações celulares indicativas de um possível desenvolvimento de cancro (Pignatelli et al., 2022).

A atividade funcional das bactérias da cavidade oral no contexto do desenvolvimento do cancro pode manifestar-se pela capacidade de produzir compostos carcinogénicos. Os microrganismos e os seus produtos metabólicos são capazes de ativar fibroblastos e células imunitárias, estimulando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que, por sua vez, causam danos no ADN das células epiteliais. Para além disso, determinados genotoxinas bacterianas, como a toxina distensora citoletal (CDT), a toxina tifoide e a colibactina, assim como metabolitos, incluindo sulfeto de hidrogénio, amoníaco e ácidos gordos, podem interagir diretamente com o ADN e induzir mutações (Su et al., 2021). Por exemplo, foi demonstrado que a toxina distensora citoletal, produzida por *Campylobacter*, provoca quebras de dupla cadeia no ADN e contribui para a formação de tumores no cancro colorretal. Os microrganismos da cavidade oral têm a capacidade de desencadear respostas imunitárias tanto locais como sistémicas. Em situações de disbiose, associada a infeções recorrentes ou inflamação crónica, pode desenvolver-se um estado inflamatório sistémico, o que aumenta o risco de processos oncológicos noutras partes do organismo, incluindo o intestino (Klimesova et al., 2018).

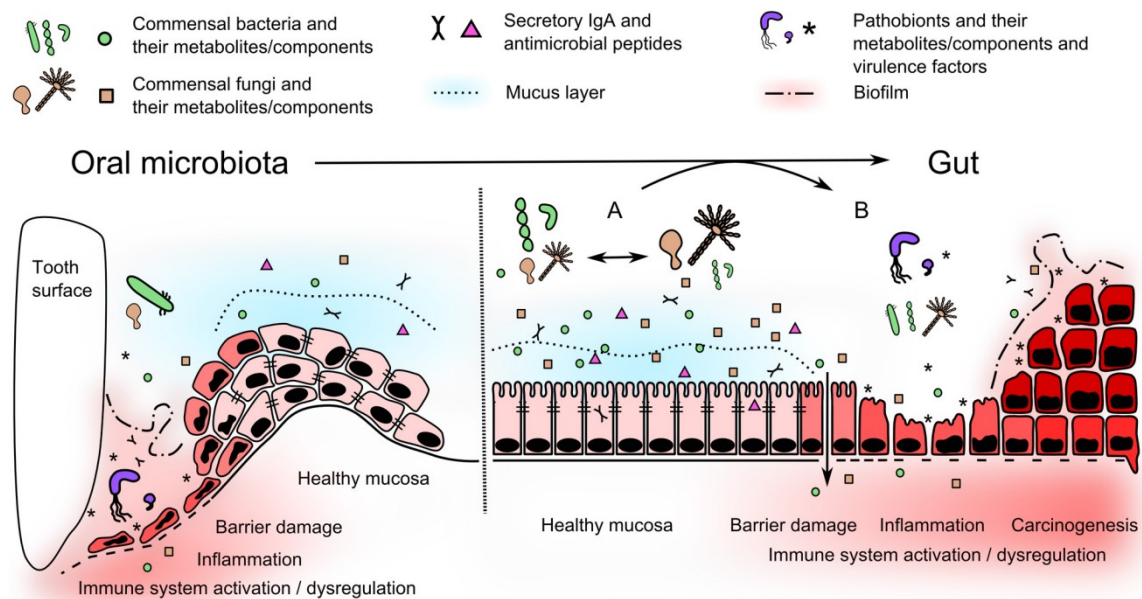


Figura 7
A microbiota oral desloca-se para o intestino e altera o microambiente local

Nota. Impressado de Oral bacterial and fungal microbiome impacts colorectal carcinogenesis, por Klimesova, K., Jiraskova Zakostelska, Z., & Tlaskalova-Hogenova, H., 2018, *Frontiers in Microbiology*, 9, 774. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00774>. Esta é uma publicação de acesso aberto distribuída sob a licença Creative Commons Attribution (CC BY).

Na Figura 7 esta apresentado como na cavidade oral, os patógenos periodontais utilizam vários mecanismos como a adesão, a formação de biofilmes e a atividade proteolítica para perturbar a barreira e desencadear alterações inflamatórias no periodonto. No intestino, um microbioma saudável e estável pode sofrer perturbações dinâmicas temporárias que promovem o crescimento de componentes bacterianos ou fúngicos do microbioma (A). Estas alterações são, na sua maioria, reversíveis, não comprometem a função da barreira mucosa nem induzem uma resposta imunitária pró-inflamatória. No entanto, os microrganismos associados à doença periodontal podem disseminar-se para o intestino, integrando-se num microbioma intestinal alterado com potencial patogénico. Podem utilizar mecanismos semelhantes aos da cavidade oral, produzindo fatores de virulência e de promoção do crescimento, ou substituindo comensais benéficos ausentes. Isto pode afetar a estabilidade do microbioma residente e promover o crescimento seletivo de certos microrganismos, levando a uma disbiose (B). A adesão subsequente, a formação de biofilmes, a atividade proteolítica ou o acúmulo de metabolitos prejudiciais e componentes solúveis podem comprometer a integridade da barreira intestinal. Estes mecanismos patogénicos, juntamente com uma resposta imunitária do hospedeiro desregulada, podem resultar em inflamação e/ou na iniciação do cancro colorretal.

Assim, uma compreensão aprofundada do papel da microbiota no patogénese do cancro constitui um elemento fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens de prevenção, diagnóstico e tratamento, sublinhando a importância de continuar a investigar nesta área.

2.5 Estudos actuais e dados epidemiológicos. Principais conclusões de revisões sistemáticas.

De acordo com estudos epidemiológicos, as doenças inflamatórias da cavidade oral, como a periodontite, são altamente prevalentes e são cada vez mais consideradas um fator associado a um risco aumentado de desenvolvimento de graves patologias sistémicas. Num estudo baseado nos dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) de 2013–2014, foi analisada a associação entre as doenças periodontais e as patologias cardiovasculares. De acordo com estes estudos as doenças periodontais apresentam uma elevada prevalência na população. Concretamente, 16,7% dos participantes apresentavam periodontite de estágio I (ligeira ou subclínica), 57,4% encontravam-se no estágio II (moderado) e 25,9% apresentavam formas graves de periodontite (estádios III e IV). A análise revelou uma correlação significativa entre a gravidade da periodontite e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). Os participantes com periodontite grave (estádios III e IV) tinham uma probabilidade 3,59 vezes superior de apresentarem DCV em comparação com aqueles com periodontite de estágio I (intervalo de confiança de 95%: 1,12–11,54; $p = 0,03$). Além disso, os indivíduos que referiram ter uma má saúde gengival apresentavam uma probabilidade 2,17 vezes superior de sofrerem de DCV, em comparação com aqueles que indicaram ter uma boa saúde gengival (intervalo de confiança de 95%: 0,98–4,79; $p = 0,055$). Estes dados confirmam uma relação consistente: quanto maior a gravidade da patologia periodontal, maior o risco de complicações cardiovasculares (Sumayin Ngamdu et al., 2022).

Num estudo também baseado nos dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição de 1999-2000 até 2017-2020 (NHANES), são discutidos os indicadores estatísticos da prevalência da periodontite e a sua associação com a diabetes. De acordo com um estudo baseado nos dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), cerca de 50% dos adultos com diabetes apresentam periodontite, enquanto entre as pessoas sem diabetes essa percentagem é de aproximadamente 29%. Estes dados indicam que a presença de diabetes aumenta significativamente a probabilidade de desenvolver

periodontite em comparação com a população não diabética (Lu & Yoshida, 2025). Vários estudos confirmam a existência de uma relação bidirecional entre a periodontite grave e a *diabetes mellitus* tipo 2. Num estudo populacional realizado em Taiwan, verificou-se que os pacientes com formas graves de periodontite apresentavam um risco significativamente mais elevado de desenvolver diabetes tipo 2: 7,01% contra 4,45% no grupo de controlo sem periodontite ($p < 0,001$). Por outro lado, entre os indivíduos com diagnóstico prévio de diabetes tipo 2, o risco de desenvolver periodontite grave também aumentava substancialmente. Um dos estudos revelou que o risco relativo ajustado (aHR) para o desenvolvimento de periodontite grave em pessoas com diabetes foi de 2,08 (IC 95%: 1,50–2,66; $p < 0,001$). Além disso, no contexto da análise da relação bidirecional, foi observado que a probabilidade de desenvolvimento de periodontite, especialmente nas suas formas mais severas, permanece elevada entre os diabéticos: aHR = 1,99 (IC 95%: 1,44–2,48; $p < 0,001$). Estes dados reforçam a forte associação entre ambas as doenças, demonstrando que cada uma pode potenciar o risco de desenvolvimento da outra (Chien et al., 2023).

Com base nos dados de um grande estudo americano realizado entre 1988 e 1994 no âmbito do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição, verificou-se que, entre pessoas com 65 anos ou mais, a doença de Alzheimer foi diagnosticada em 18,3% dos participantes, enquanto a demência de todas as causas afectou 37,5%. A taxa de mortalidade por doença de Alzheimer nesse grupo etário foi de 2,9%. Observou-se também que os sinais de doenças inflamatórias das gengivas se agravam com a idade: por exemplo, o valor médio de perda de inserção do tecido gengival aumentou de 1,45 milímetros no grupo etário dos 45–55 anos para 1,98 milímetros entre os maiores de 65 anos ($p < 0,001$). Os investigadores constataram que indivíduos com níveis elevados de anticorpos contra as bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Campylobacter rectus* apresentavam um risco 1,22 vezes maior de desenvolver a doença de Alzheimer (intervalo de confiança: 1,04–1,43; $p = 0,012$). A presença de anticorpos contra outros microrganismos, incluindo *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, esteve associada a um aumento da mortalidade por Alzheimer, com o risco 1,46 vezes superior (intervalo de confiança: 1,09–1,96; $p = 0,017$). Verificou-se ainda que a profundidade das bolsas periodontais, um indicador do grau de inflamação activa nos tecidos que rodeiam os dentes, estava relacionada com os primeiros diagnósticos da doença de Alzheimer em pessoas idosas. Isto sugere que a inflamação activa na cavidade oral, e não apenas os danos acumulados ao longo da vida, pode desempenhar um papel

importante no desenvolvimento de processos neurodegenerativos, afectando o estado geral de saúde e aumentando o risco de défices cognitivos na terceira idade (Beydoun et al., 2020). Estudos mais recentes e de grande dimensão, como o de Choi et al. (2019), demonstraram que a periodontite crónica está associada a um risco acrescido de défices cognitivos: o coeficiente de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer foi de 1,05, e para a demência vascular, de 1,10, em comparação com indivíduos sem periodontite. Um dos estudos de coorte mais relevantes e de grande escala incluídos na revisão sistemática é o de Tzeng et al. (2016), realizado com base nos dados da Base Nacional de Seguro de Saúde de Taiwan (National Health Insurance Research Database). Ao longo de um período de observação de 10 anos (2000–2010), foi identificado que indivíduos com periodontite e gengivite apresentavam um risco 2,54 vezes superior de desenvolver demência em comparação com os participantes do grupo de controlo ($p = 0,002$). É importante salientar que, mesmo após o ajuste para variáveis como idade, sexo, nível socioeconómico e doenças concomitantes, a significância estatística permaneceu. Isto reforça a possível influência da inflamação induzida por patógenos periodontais como um dos factores que contribuem para os processos neurodegenerativos. Os autores destacam que a inflamação crónica associada às doenças periodontais de longa duração pode ter efeitos sistémicos, incluindo sobre o cérebro, promovendo o desenvolvimento de défices cognitivos e demência (Said-Sadier et al., 2023).

A periodontite tem sido cada vez mais considerada um fator de risco significativo nas doenças pulmonares obstrutivas crónicas (DPOC). Estudos metagenómicos revelaram que tanto os patógenos periodontais (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga sputigena*) como os patógenos respiratórios estão presentes simultaneamente biofilme subgengival e nas secreções traqueais de pacientes com exacerbações graves de DPOC. Verificou-se que, nos doentes com DPOC, há uma maior prevalência de bactérias dos géneros *Dysgonomonas*, *Desulfobulbus* e *Catonella* nas placas subgengivais. Um estudo recente indicou que cerca de 21,1% da microbiota do tecido pulmonar em pacientes com DPOC tem origem na cavidade oral. A associação entre doenças periodontais e o risco de desenvolver DPOC foi confirmada por vários estudos, e observou-se que, entre os idosos, o risco de mortalidade por DPOC aumenta significativamente com a gravidade da periodontite. Além disso, os doentes com DPOC apresentam menos dentes, pior estado periodontal e menor conhecimento e práticas de saúde oral quando comparados com indivíduos com função pulmonar normal. A terapêutica periodontal pode ajudar a reduzir a frequência das exacerbações da DPOC, o

que reforça a importância dos cuidados e da educação em saúde oral na prevenção e gestão das doenças respiratórias (Dong et al., 2022).

A periodontite é uma doença amplamente prevalente entre a população adulta dos Estados Unidos, afectando, segundo estimativas, cerca de metade deste grupo. De acordo com os dados apresentados na revisão de Irfan et al. (2020), a forma grave de periodontite está associada a um aumento estatisticamente significativo de 24% no risco global de desenvolvimento de cancro em comparação com a forma ligeira da doença (hazard ratio [HR] = 1,24; intervalo de confiança [IC] a 95%: 1,07–1,44). As associações mais marcantes foram observadas em relação ao cancro do pulmão (HR = 2,33; IC 95%: 1,51–3,60) e ao cancro colorrectal (HR = 2,12; IC 95%: 1,00–4,47). Verificou-se também uma correlação positiva entre periodontite e cancro do pâncreas, embora a significância estatística destes dados fosse limitada devido ao reduzido número de casos. Além disso, o estudo revelou diferenças na força das associações entre periodontite e doenças oncológicas consoante a raça: as correlações mais evidentes foram observadas entre participantes brancos, enquanto que entre afro-americanos as associações significativas foram sobretudo com o cancro colorrectal e o cancro do pulmão. Estes resultados reforçam o papel potencial da periodontite grave como factor de risco modificável para certos tipos de cancro e sublinham a necessidade de mais investigação que tenha em conta as diferenças raciais e étnicas (Irfan et al., 2020) .

O desenvolvimento de disbiose na cavidade oral aumenta significativamente o risco de doenças sistémicas. Após analisar estudos dos últimos 10 anos, elaborei um gráfico (Fig. 8) que mostra de forma clara como é maior a probabilidade de doenças como endocardite infecciosa, diabetes tipo 2, pneumonia, cancro colorretal e doença de Alzheimer em pessoas com periodontite, em comparação com pacientes sem sinais de disbiose (Dziedzic, 2022; Michaud et al., 2018; Molina et al., 2023; Ostovar et al., 2025; Stöhr et al., 2021).

Endocardite infecciosa — OR = 2,52 (IC 95%: 1,17–5,44)

Diabetes tipo 2 — OR = 1,26 (IC 95%: 1,12–1,41)

Doenças respiratórias (incluindo pneumonia) — OR = 1,56 (IC 95%: 1,34–1,81)

Doença de Alzheimer — OR = 1,36 (IC 95%: 1,17–1,58)

Cancro colorretal — OR = 1,23 (IC 95%: 1,02–1,50)

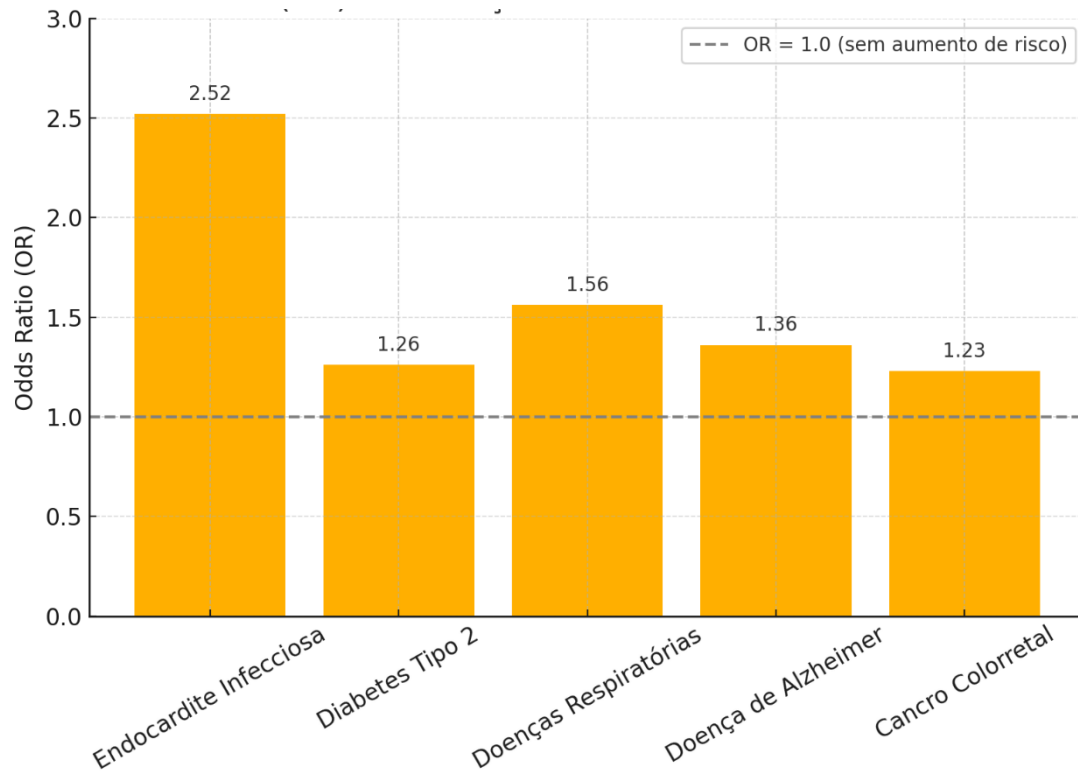


Figura 8

Risco Relativo (OR) de Doenças Sistêmicas Associadas à Periodontite.

Nota. Figura elaborada pela autora no WPS Office com base na análise dos dados de (Dziedzic, 2022; Michaud et al., 2018; Molina et al., 2023; Ostovar et al., 2025; Stöhr et al., 2021)

3. DISCUSSÃO

3.1 Síntese crítica dos resultados da literatura

3.1.1 Comparação entre estudos com diferentes abordagens metodológicas

A análise das fontes revela que os estudos dedicados à microbiota oral e ao seu impacto na saúde e nas doenças utilizam metodologias diversificadas, o que dificulta a comparação directa dos resultados e a obtenção de conclusões definitivas. Esta heterogeneidade metodológica é observada a vários níveis:

1. Desenho dos estudos: Encontram-se revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de coorte (tanto prospectivos como retrospectivos), estudos caso-controlo, estudos transversais, estudos experimentais em animais (por exemplo, em ratos), bem como estudos *in vitro* e *ex vivo*.
2. Tipos de amostras e métodos de análise: Os investigadores analisam a microbiota proveniente de diferentes biótopos da cavidade oral (por exemplo, placa dentária, saliva, mucosa jugal, placa subgengival), bem como amostras de outros órgãos (tecido cerebral, fezes, sangue). Para a análise, são utilizadas várias técnicas, incluindo sequenciação do RNA ribossómico 16S, pirosequenciação e sequenciação profunda, PCR e anticorpos monoclonais, microscopia (imunofluorescência, confocal) e proteómica. A análise funcional da microbiota é também realizada com recurso a diferentes ferramentas, como o MEGAN6-KEGG e o PICRUST.
3. Abordagens estatísticas: São utilizados diversos métodos estatísticos, tais como testes t, testes de Mann-Whitney, testes de Kruskal-Wallis, análise de variância (ANOVA, PERMANOVA), regressão logística, modelos de riscos proporcionais de Cox, bem como diferentes correções para testes múltiplos (Bonferroni, Benjamini-Hochberg) e métodos de avaliação da diversidade (diversidade alfa e beta). As fontes apontam para dificuldades na interpretação dos resultados estatísticos devido ao elevado número de testes realizados e à distribuição enviesada dos táxons microbianos.

3.1.2 Observações críticas relativamente às diferentes metodologias.

Estudos *in vitro* e *ex vivo*: Embora sejam úteis para investigar mecanismos moleculares (por exemplo, o impacto dos ácidos gordos de cadeia curta na inflamação ou

a eficácia dos probióticos), os resultados podem não reflectir completamente as interacções complexas que ocorrem no organismo humano. Em alguns casos, são utilizadas concentrações suprafisiológicas de substâncias para demonstrar os efeitos, o que dificulta a transposição dos resultados para a prática clínica.

Estudos retrospectivos e análise de bases de dados: Estes estudos (como a análise de dados sobre aspiração broncopulmonar ou a revisão retrospectiva de casos de endocardite infecciosa) podem identificar associações, mas frequentemente apresentam limitações como a variabilidade dos dados, a potencial parcialidade nos registos e a ausência de informações fundamentais, como o historial de higiene oral ou dados clínicos detalhados. A selecção de pacientes provenientes de um único centro também pode limitar a representatividade dos resultados.

Estudos caso-controlo e transversais: Estes estudos são adequados para identificar associações, mas não permitem estabelecer relações de causalidade de forma inequívoca, devido à possibilidade de causalidade inversa (por exemplo, o declínio cognitivo pode levar a uma pior higiene oral, e não o contrário) e à subjectividade das recordações dos participantes. O tamanho reduzido das amostras é uma limitação comum.

Modelos experimentais em animais: Os estudos realizados em ratinhos podem fornecer informações relevantes sobre mecanismos biológicos (como o impacto de patogénios periodontais no cérebro), mas nem sempre representam fielmente a realidade humana.

3.1.3 Convergências e divergências nos resultados

Com base nas fontes analisadas, é possível realizar uma síntese crítica dos resultados dos estudos, identificando áreas de convergência (consenso) e de divergência (discordância ou incerteza).

As conclusões comuns dos estudos confirmam que a microbiota da cavidade oral constitui uma comunidade de microrganismos extremamente rica e diversificada, com um impacto significativo na saúde geral do ser humano. Existe um forte consenso de que o desequilíbrio da microbiota oral (disbiose) está directamente associado ao desenvolvimento e progressão de doenças locais, como a periodontite e a cárie dentária. Certos patogénios, como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythensis*, estão frequentemente associados à periodontite (Santos Júnior & Izabel, 2019). Uma parte significativa dos estudos aponta para uma

associação entre a microbiota oral e as doenças da cavidade oral (particularmente a periodontite) com diversas condições sistémicas. As associações mais frequentemente mencionadas incluem doenças cardiovasculares (especialmente endocardite infecciosa e aterosclerose), infecções respiratórias (sobretudo pneumonia), doenças neurodegenerativas (nomeadamente a doença de Alzheimer) e o cancro colorrectal. Os artigos indicam vários mecanismos possíveis através dos quais a microbiota oral pode influenciar o desenvolvimento de doenças sistémicas: a penetração de bactérias e das suas toxinas na corrente sanguínea e nos tecidos, a indução de inflamação sistémica resultante da inflamação crónica na cavidade oral, bem como o impacto dos metabolitos microbianos no organismo.

Ao mesmo tempo, a análise da literatura revela a existência de certas divergências e incertezas, sobretudo no que diz respeito ao estabelecimento de uma relação causal entre a microbiota oral e as doenças sistémicas. Embora muitos estudos identifiquem associações estatisticamente significativas, os próprios autores reconhecem que os dados disponíveis ainda são insuficientes para afirmar com segurança a existência de uma ligação de causa e efeito (Santos Júnior & Izabel, 2019).

A análise dos dados científicos actuais revela discrepâncias significativas nos resultados, especialmente nos estudos que investigam a relação entre microrganismos específicos e doenças sistémicas. No caso da *Porphyromonas gingivalis* e da doença de Alzheimer, observa-se uma falta de consenso: apesar da detecção deste patógeno e das suas toxinas em tecidos cerebrais de pacientes com demência, a relação causal permanece incerta devido à escassez de provas clínicas e temporais. Embora exista uma associação estatística, a causalidade ainda não foi comprovada, e alguns estudos apresentam resultados contraditórios (Jungbauer et al., 2022).

Assim, apesar de a literatura concordar quanto ao papel da microbiota oral na saúde e à sua associação com diversas doenças sistémicas, a heterogeneidade metodológica significativa e as limitações de estudos individuais conduzem a divergências e incertezas, especialmente no que diz respeito aos mecanismos exactos e às relações de causa e efeito. Isto sublinha a necessidade de realizar estudos mais padronizados e metodologicamente rigorosos, idealmente longitudinais e com amostras de grande dimensão, a fim de ultrapassar as actuais divergências e obter uma compreensão mais clara do fenómeno.

3.2 Impacto na prática clínica e desafios no diagnóstico e tratamento

3.2.1 Estratégias para a detecção precoce da disbiose oral

Na prática clínica, os exames odontológicos regulares desempenham um papel crucial na detecção precoce de disbiose oral, permitindo identificar sinais iniciais de inflamações locais, como gengivite e periodontite, além de avaliar fatores de risco como tabagismo, diabetes, obesidade, imunossupressão e idade avançada. A avaliação da quantidade de placa bacteriana e tártaro, juntamente com a qualidade da higiene oral, serve como indicador indireto do estado da microbiota oral, sendo que a melhoria dos hábitos de higiene pode reduzir a carga bacteriana. Em pacientes com alto risco de aspiração como idosos, indivíduos em unidades de terapia intensiva ou com distúrbios de consciência ou deglutição, é fundamental avaliar o estado da cavidade oral, pois a má higiene favorece a colonização por patógenos, aumentando o risco de pneumonia por aspiração. Identificação de grupos de alto risco, certos fatores de estilo de vida e condições de saúde estão associados a variações do microbioma oral ou a um risco aumentado de doenças relacionadas com a disbiose. Entre eles estão a dieta (por exemplo, o consumo de ácidos gordos saturados e vitamina C), o consumo de álcool, bem como a idade, o sexo, a etnia, o índice de massa corporal (IMC), o estatuto tabágico e doenças concomitantes, como a diabetes. A identificação de indivíduos com estes fatores de risco pode indicar a necessidade de uma monitorização mais frequente para a detecção precoce da disbiose. Por exemplo, a diabetes e a periodontite têm uma relação bidirecional (Kato et al., 2017).

O monitoramento dos fatores físico-químicos e dos mecanismos de defesa do hospedeiro é essencial para manter o equilíbrio da microbiota oral. A temperatura, o pH, a presença de oxigênio, a disponibilidade de nutrientes e as defesas imunológicas do hospedeiro influenciam diretamente a composição microbiana da cavidade oral. Alterações nesses parâmetros podem perturbar esse equilíbrio, favorecendo a colonização por microrganismos patogênicos. Por exemplo, variações no pH ou na temperatura podem promover a proliferação de bactérias periodontopatogênicas ou de microrganismos acidogênicos (Santos Júnior & Izabel, 2019).

Identificação de alterações na composição da comunidade microbiana. Em condições saudáveis, o sulco gengival é principalmente colonizado por microrganismos Gram-positivos, como espécies de *Streptococcus* e *Actinomyces*. Quando ocorre uma

alteração na microbiota, observa-se a colonização por bactérias Gram-negativas. A identificação dessa mudança (por exemplo, de Gram-positivas para Gram-negativas) pode servir como um indicador de disbiose. Para a análise da composição da comunidade, podem ser utilizados métodos modernos, como o sequenciamento do RNA ribossômico 16S, ou métodos mais tradicionais, como a coloração de Gram. Métodos mais recentes, como a pirosequenciação e o sequenciamento profundo, também permitem identificar a abundância de determinadas bactérias (Nikitakis et al., 2017).

A identificação de patógenos específicos pode envolver a detecção precoce de bactérias associadas a doenças específicas ou a estados disbióticos, observando-se um aumento na sua abundância. Entre os microrganismos relevantes destacam-se os periodontopatógenos, como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*, associados à periodontite, sendo que *P. gingivalis* é particularmente prevalente em pessoas idosas, em certos grupos étnicos e está também ligada à doença de Alzheimer. Outro agente frequentemente envolvido na periodontite é *Fusobacterium nucleatum*. Espécies específicas de *Streptococcus*, como *S. sanguinis*, *S. salivarius* e *S. oralis*, têm sido isoladas em pacientes com endocardite infecciosa. Além disso, espécies de *Candida* representam um fator de risco para candidíase em indivíduos imunocomprometidos, enquanto espécies de *Staphylococcus*, frequentemente em associação com *Candida*, são encontradas em maior quantidade em grupos como residentes de lares de idosos ou utilizadores de próteses dentárias. Os métodos de detecção utilizados incluem o cultivo, sondas de ADN, ensaios de imunofluorescência (IFA), reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) e sequenciação de nova geração (Jungbauer et al., 2022).

Deteção de fatores de virulência ou produtos do metabolismo bacteriano: algumas bactérias produzem moléculas específicas que podem contribuir para o desenvolvimento de doenças. Exemplos incluem o lipopolissacarídeo (LPS) e as gingipaínas Rgp e Kgp, produzidas por *P. gingivalis*, que estimulam a inflamação e ajudam a evadir a resposta imunitária do hospedeiro. *Fusobacterium nucleatum* pode produzir a proteína semelhante a amiloide FadA. A detecção dessas moléculas ou de produtos metabólicos pode fazer parte de uma estratégia de detecção precoce.

Monitorização de marcadores inflamatórios do hospedeiro: a periodontite está associada ao aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios, como a proteína C-reativa, o fibrinogénio e a contagem de leucócitos, que também são indicadores de risco para doenças cardiovasculares. A detecção destes marcadores pode indicar a presença de

inflamação sistêmica associada à disbiose oral. Também pode ser relevante a identificação da ativação de receptores do hospedeiro, como o TLR2 e o TLR4, que são ativados pelo LPS de *P. Gingivalis* (Kleinstein et al., 2020).

3.2.2 Intervenções preventivas e terapêuticas integradas

Na prática clínica, reconhece-se que a cavidade oral alberga uma enorme diversidade de microrganismos, que, em condições normais, se encontram em equilíbrio com o hospedeiro. No entanto, esse equilíbrio pode ser perturbado em determinadas circunstâncias, conduzindo ao desenvolvimento de doenças locais da cavidade oral e potencialmente afectando a saúde sistêmica (Santos Júnior & Izabel, 2019). Esta compreensão obriga os clínicos, especialmente os dentistas, a considerarem não apenas as manifestações locais das doenças, mas também o seu possível impacto sistémico. A manutenção da saúde oral e o combate à disbiose são vistos como passos potencialmente importantes para a melhoria do estado geral de saúde do paciente (Ye et al., 2024). Na prática clínica, dá-se especial atenção à ligação entre a microbiota oral e infecções sistémicas, como a endocardite infecciosa e as doenças respiratórias, incluindo a pneumonia. Atividades rotineiras, como escovar os dentes, mastigar alimentos ou realizar procedimentos odontológicos, podem provocar bacteremia transitória, permitindo que bactérias da cavidade oral entrem na corrente sanguínea e potencialmente colonizem tecidos cardíacos previamente comprometidos. Este fenómeno destaca a importância de uma boa higiene oral na prevenção de complicações sistémicas graves (Del Giudice et al., 2021). Níveis elevados de placa bacteriana e cálculo dentário aumentam em 3 a 4 vezes o risco de bacteremia após a escovação dos dentes. Esse dado ressalta a importância de manter uma higiene oral rigorosa, especialmente em pacientes com maior risco de complicações sistémicas, como aqueles que serão submetidos a cirurgias nas válvulas cardíacas. A limpeza dentária pré-operatória pode reduzir o risco de pneumonia pós-operatória em doentes, e a descontaminação antisséptica das gengivas e da placa dentária tem impacto na diminuição das infeções nosocomiais adquiridas nas unidades de cuidados intensivos (Dong et al., 2022). Existem fundamentos sólidos para recomendar a utilização profilática de agentes antiplaquetários em conjunto com antibióticos em doentes com elevado risco de endocardite infecciosa (EI). O sistema de coagulação é atualmente considerado um alvo terapêutico promissor na EI, uma vez que a infeção, a inflamação e a coagulação estão intimamente interligadas. A ácido acetilsalicílico

(aspirina), em modelos experimentais de EI, demonstrou reduzir a carga bacteriana das vegetações, limitar a disseminação hematogênica das bactérias e diminuir a frequência de eventos embólicos (Del Giudice et al., 2021). Existe debate e confusão sobre a necessidade e as diretrizes para o uso de profilaxia antibiótica antes de procedimentos odontológicos em pacientes de alto risco, o que destaca a necessidade de recomendações consensuais (Deppe et al., 2022). Reconhece-se também a associação entre doenças bucais, especialmente a periodontite, e condições sistêmicas crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares. Essa interligação evidencia a importância de uma abordagem interdisciplinar e da colaboração entre dentistas e médicos de outras especialidades para um manejo abrangente dos pacientes. A alimentação representa um dos pilares fundamentais nas intervenções preventivas e terapêuticas integradas voltadas para a modulação da microbiota oral, especialmente em indivíduos com diabetes. Estratégias nutricionais adequadas não apenas contribuem para o equilíbrio metabólico, mas também desempenham um papel crucial na manutenção da eubiose oral, prevenindo o aparecimento de estados disbióticos associados a complicações como a periodontite. Assim, intervenções integradas que combinam o controle glicêmico com a promoção de hábitos alimentares saudáveis, ricos em fibras, antioxidantes, vitaminas e ácidos gordos insaturados, podem reduzir a inflamação sistêmica e oral, reforçar a resposta imunitária do hospedeiro e limitar a proliferação de microrganismos patogênicos. Este enfoque multidisciplinar é essencial para melhorar os resultados clínicos em pessoas com diabetes, abordando simultaneamente os fatores locais e sistêmicos que contribuem para a progressão das doenças associadas à disbiose (Giordano-Kelhoffer et al., 2022). Os probióticos são uma ferramenta promissora para a manutenção e restauração do equilíbrio da microbiota. São microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, exercem efeitos benéficos sobre a saúde do hospedeiro, contribuindo para a prevenção e o tratamento de diversas doenças, incluindo as relacionadas com a cavidade oral. Estirpes de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, isoladas da cavidade oral humana, demonstraram capacidade de reduzir os níveis de compostos sulfurados voláteis (VSCs), eliminando assim o mau hálito. Além disso, podem desempenhar um papel preventivo contra a cárie dentária, doenças periodontais e infecções como a candidíase oral. Estes gêneros bacterianos apresentam várias propriedades benéficas: possuem ação antimicrobiana e anticancerígena, capacidade anti-inflamatória e efeitos imunomoduladores, o que os torna componentes promissores em estratégias tanto preventivas como terapêuticas (Santos Júnior & Izabel, 2019). Embora os estudos

apontem cada vez mais para uma possível ligação entre a microbiota oral e o desenvolvimento de patologias sistêmicas, principalmente doenças cardiovasculares e infecções respiratórias, essa relação ainda não está plenamente comprovada. Assim, a estratégia mais eficaz continua a ser a promoção constante de medidas preventivas, com foco na higiene oral regular e adequada.

3.2.3 Determinação da relação causal disbiose-doença ou doença-disbiose na etiologia de várias doenças sistêmicas.

Numerosos estudos indicam uma ligação entre as doenças orais e as patologias sistêmicas, como as cardiopatias e as infecções respiratórias. A periodontite é considerada uma possível fonte de disseminação sistêmica de patógenos bacterianos e componentes pró-inflamatórios, sendo também um indicador de risco para a saúde geral. O início e a progressão da periodontite envolvem processos imunopatológicos e inflamatórios complexos. As doenças periodontais e as doenças sistêmicas demonstram ligações diretas e bidirecionais, reforçando a importância de uma abordagem integrada na prevenção e tratamento destas condições. Apesar de os estudos científicos indicarem uma possível associação entre a microbiota oral e o desenvolvimento de patologias sistêmicas, especialmente cardiopatias e infecções respiratórias, várias fontes sublinham que os dados atualmente disponíveis não são suficientes para estabelecer uma relação de causalidade. Até ao momento, não existem evidências epidemiológicas conclusivas que comprovem que as doenças periodontais causam diretamente doenças cardiovasculares, embora essa possibilidade não possa ser completamente descartada (Santos Júnior & Izabel, 2019). Para estabelecer uma relação de causalidade mais fiável entre a microbiota oral e as patologias sistêmicas, é necessária a realização de estudos longitudinais mais robustos do ponto de vista metodológico e com populações de grande dimensão. Além disso, é fundamental esclarecer se a disbiose oral atua como causa primária dessas doenças ou se é uma consequência de uma deficiência pré-existente na capacidade de resolução do sistema imunitário (Kleinstein et al., 2020).

No contexto da relação bidirecional, um estudo revelou que os pacientes com periodontite apresentam um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 (DT2) e, inversamente, a presença de DT2 está associada a uma maior probabilidade de desenvolvimento de periodontite. Observou-se que essa associação ocorre principalmente entre o DT2 e formas graves de periodontite, enquanto nas formas leves essa relação não

foi evidente. Supõe-se que a inflamação sistémica crónica desempenha um papel central nesse intercâmbio bidirecional, atuando como um mediador entre as duas patologias (Chien et al., 2023).

No contexto da doença de Alzheimer, diversos dados da literatura apontam para uma possível ligação entre a microbiota oral, em especial os patógenos periodontais, e o desenvolvimento do processo neurodegenerativo. Patógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum* foram identificados em associação com a doença de Alzheimer. Em particular, foi relatada a presença de *P. gingivalis* no tecido cerebral de pacientes com esta patologia, o que pode indicar um possível papel causal. Além disso, observou-se uma colonização bacteriana mais elevada na placa dentária de indivíduos com Alzheimer em comparação com o grupo de controlo, incluindo maior prevalência de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*. Supõe-se que *P. gingivalis* possa contribuir para o desenvolvimento da doença ao afetar os neurónios, promover a fosforilação da proteína tau e intensificar a deposição de beta-amilóide. Apesar destas observações, que sugerem um possível contributo da disbiose oral para a doença de Alzheimer, a relação causal definitiva continua por esclarecer. Um dos estudos, que utilizou a análise mendeliana bidirecional com base em dados de estudos de associação genómica (GWAS), não encontrou provas genéticas convincentes de causalidade mútua entre a periodontite crónica e a doença de Alzheimer, tendo os resultados sido considerados “inconclusivos”(Maitre et al., 2021).

Com base nos dados disponíveis na literatura, existe uma associação consistente entre a microbiota oral e o desenvolvimento de vários tipos de cancro; no entanto, a relação causal (ou seja, se a disbiose é a causa do cancro ou sua consequência) ainda não está estabelecida. A microbiota oral tem sido associada ao cancro da cavidade oral (OSCC), bem como a doenças oncológicas sistémicas, como o cancro colorretal e o cancro do pâncreas. Nos focos tumorais da cavidade oral, observam-se alterações na composição microbiana em comparação com as áreas saudáveis, incluindo a diminuição de microrganismos comensais e o enriquecimento por microrganismos patogénicos. No entanto, os mecanismos exatos que ligam a disbiose ao início e à progressão do processo oncológico permanecem indefinidos. A literatura sublinha que a noção de um “patógeno-chave” responsável por desencadear doenças crónicas e sistémicas é controversa, o que evidencia a complexidade de se estabelecer uma causalidade direta. Além disso, permanece em aberto a questão sobre o papel funcional das bactérias orais no desenvolvimento de patologias intestinais, embora existam hipóteses sobre mecanismos

moleculares plausíveis através dos quais estas bactérias podem influenciar a resposta imunitária do hospedeiro. Assim, é necessário realizar investigações mecanísticas mais aprofundadas para esclarecer a direção da interação entre a microbiota e a doença, tanto a nível local como sistêmico. É igualmente importante compreender se a disbiose oral constitui um fator primário que favorece o desenvolvimento de neoplasias, ou se é antes um reflexo de uma deficiência subjacente na capacidade do organismo de resolver a inflamação. Portanto, apesar das evidências convincentes de associação entre a microbiota oral e certos tipos de cancro, os dados atuais não permitem afirmar de forma conclusiva qual é a direção da relação causal, tornando esta uma área prioritária para futuras investigações (Kleinstein et al., 2020).

Assim, apesar da abundância de dados que apontam para uma associação entre a microbiota oral, a disbiose, as doenças da cavidade oral, especialmente a periodontite, e diversas patologias sistêmicas, a direção exata da relação causal (disbiose → doença ou doença → disbiose) na sua etiologia permanece insuficientemente esclarecida. São necessárias mais investigações para uma compreensão mais aprofundada destas interações complexas.

3.3 Perspetivas para futuras investigações

3.3.1 Desenvolvimento de estudos longitudinais, ensaios clínicos randomizados e abordagens moleculares integradas na investigação da microbiota oral

Com base na literatura analisada, é possível identificar áreas-chave para o desenvolvimento futuro da investigação científica, nomeadamente no domínio da realização de estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs), que representam formatos particularmente promissores para uma compreensão mais precisa das interações e para o estabelecimento de relações causais.

Os dados da literatura destacam a necessidade de realizar mais estudos longitudinais para uma compreensão mais aprofundada da relação entre a microbiota oral e o estado de saúde ou o desenvolvimento de doenças. Atualmente, grande parte dos estudos que associam bactérias orais a patologias extraorais são de natureza observacional e limitam-se a estabelecer associações. Para avançar em direção a conclusões mais fiáveis sobre relações causais, são necessários estudos longitudinais com maior rigor metodológico e amostras populacionais mais amplas (Pignatelli et al., 2022). Os estudos longitudinais desempenham um papel fundamental, pois permitem acompanhar as

alterações na microbiota oral ao longo do tempo e correlacioná-las com o aparecimento ou a progressão de diversas doenças sistêmicas. Isso possibilita o estabelecimento de relações de causalidade mais fiáveis, em contraste com os estudos de curto prazo ou observacionais, que se limitam geralmente a identificar correlações. Os estudos longitudinais são essenciais para uma compreensão aprofundada da relevância clínica das alterações na composição da microbiota oral e do seu possível papel na iniciação e progressão das patologias intestinais, permitindo avaliar se essas alterações constituem precursores da doença ou uma consequência da mesma (Kitamoto et al., 2020). No patogênese da doença de Alzheimer, os estudos longitudinais poderão ajudar a avaliar o potencial da microbiota como biomarcador para o diagnóstico precoce e o acompanhamento da progressão da doença.

Desta forma, contribuirão para uma monitorização mais precisa dos desfechos clínicos, bem como para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes (Wu et al., 2021).

Para um estudo aprofundado das interações etiopatogénicas entre a microbiota e o carcinoma espinocelular da cavidade oral (CECO), são necessários estudos longitudinais multicêntricos que utilizem métodos avançados de sequenciação, em particular as tecnologias de terceira geração. As plataformas PacBio SMRT e Oxford Nanopore Technologies (ONT) permitem a sequenciação de fragmentos longos de DNA e RNA com elevada precisão, possibilitando a reconstrução detalhada de genomas microbianos, a deteção de variabilidade entre estirpes, modificações epigenéticas, bem como a caracterização funcional e transcriptómica da microbiota. Estas tecnologias superam largamente a sequenciação tradicional do RNA ribossómico 16S em termos de capacidade de resolução e profundidade analítica, o que é especialmente relevante para compreender o papel das comunidades microbianas na carcinogénese. Devido à preparação mínima das amostras, à possibilidade de sequenciação direta de RNA, à mobilidade e elevada reprodutibilidade, estas plataformas são ideais para o acompanhamento dinâmico das alterações da microbiota durante o desenvolvimento e tratamento do CECO. A sua aplicação abre novas perspetivas para a identificação de biomarcadores microbianos, a análise das interações entre microbiota, vírus e sistema imunitário, bem como para o desenvolvimento de estratégias inovadoras de diagnóstico e terapêutica em oncologia (Pignatelli et al., 2022).

A par dos estudos longitudinais, reconhece-se também a necessidade de realizar um maior número de ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs), de modo a

estabelecer recomendações mais fundamentadas para a promoção e modulação de uma microbiota saudável. Os ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) desempenham um papel fundamental na definição de estratégias eficazes para a promoção de uma microbiota oral saudável e na formulação de recomendações fundamentadas para a prevenção e o tratamento de doenças associadas. Considerados o “padrão-ouro” da medicina baseada na evidência, os RCTs permitem minimizar vieses e fornecem os dados mais fiáveis para a tomada de decisões clínicas. Há uma necessidade particularmente evidente de realizar mais RCTs para confirmar a eficácia de abordagens direcionadas à modulação da microbiota. Além disso, os ensaios clínicos de novos agentes terapêuticos, como os inibidores das gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* (por exemplo, o COR388), utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, evidenciam a importância dos RCTs na avaliação da segurança e da eficácia clínica de medicamentos inovadores (Giordano-Kelhoffer et al., 2022).

Tendo em conta o crescente interesse na utilização de probióticos para a modulação da microbiota oral e os dados promissores obtidos *in vitro*, torna-se evidente a necessidade de realizar ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) que avaliem a sua eficácia clínica. Estes estudos são fundamentais para confirmar o impacto dos estirpes probióticas na composição e função da microbiota oral em condições reais, bem como para determinar o seu potencial na prevenção e tratamento de doenças locais e sistêmicas. A realização destes ensaios é essencial para a construção de uma base científica sólida e para a formulação de recomendações fundamentadas sobre o uso de probióticos na prática clínica, especialmente face aos desafios atuais relacionados com a resistência aos antibióticos e à necessidade de desenvolver estratégias terapêuticas alternativas (Santos Júnior & Izabel, 2019).

Para além da necessidade de realizar estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados controlados, a literatura destaca a importância de desenvolver outras áreas prioritárias de investigação, nomeadamente o estudo dos mecanismos moleculares subjacentes à patogenicidade das bactérias orais. Uma atenção especial deve ser dada à verificação das funções específicas das quinases e fosfatases bacterianas, que regulam processos como o crescimento, a formação de biofilmes, a expressão de fatores de virulência e a interação com as células do hospedeiro. Estas enzimas representam alvos promissores para terapias antibacterianas, especialmente num contexto de crescente resistência aos antibióticos. As futuras investigações devem concentrar-se na análise aprofundada das vias de interação bactéria-hospedeiro, o que permitirá não só identificar

novos alvos moleculares para intervenções terapêuticas, mas também aprofundar a compreensão da patogênese das doenças associadas à disbiose oral (Ren et al., 2022).

Foi investigado o impacto dos antocianinas, polifenóis presentes em plantas na microbiota e os seus possíveis efeitos neuroprotetores, especialmente no contexto da doença de Alzheimer. Apesar dos efeitos positivos já identificados das antocianinas através da modulação da microbiota intestinal e da sua capacidade de retardar a progressão de processos neurodegenerativos, um novo campo promissor de investigação surgiu com o estudo da sua influência sobre a microbiota oral. Dado que a composição e o equilíbrio da microbiota oral estão intimamente ligados a processos inflamatórios e à saúde sistémica, a análise do efeito das antocianinas sobre este ecossistema microbiano poderá ajudar a esclarecer se a microbiota oral desempenha um papel direto na neuroproteção. Esta compreensão poderá abrir novas oportunidades para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas à correção da microbiota da cavidade oral, utilizando antocianinas no combate às doenças neurodegenerativas (Giordano-Kelhoffer et al., 2022).

O esclarecimento dos mecanismos de transmigração das bactérias orais para locais extraorais e a compreensão do papel preciso dos patobiontes orais na patogênese de doenças nesses locais constituem uma área de investigação promissora e relevante. Está comprovado que microrganismos da cavidade oral são capazes de migrar para além do seu habitat natural, incluindo o trato gastrointestinal e a corrente sanguínea sistémica, especialmente em contextos de disfunção das barreiras epiteliais ou de processos inflamatórios. Patobiontes orais como *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* foram identificados no intestino de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, síndrome do cólon irritable e cancro colorretal, onde podem contribuir para a ativação de vias inflamatórias, desregulação da resposta imunitária e promoção da carcinogénese. No entanto, os mecanismos envolvidos nesta migração, a sua adaptação ao novo ambiente e a interação com os tecidos do hospedeiro permanecem pouco compreendidos. Por conseguinte, são necessários estudos microbiológicos e moleculares aprofundados que descrevam detalhadamente os caminhos de migração, os fatores de colonização e a participação das bactérias orais na patogênese de doenças sistémicas, abrindo novas perspetivas para a sua deteção precoce e prevenção (Kitamoto et al., 2020).

Com base na experiência clínica acumulada e nos dados científicos sobre a eficácia da transplantação da microbiota fecal (FMT) no tratamento de infeções causadas por *Clostridioides difficile*, (Yadegar et al., 2024) bem como no crescente interesse pela

sua aplicação noutras doenças inflamatórias e metabólicas, torna-se pertinente considerar uma estratégia semelhante na área da medicina dentária, nomeadamente, a possibilidade de tratar a periodontite através da transplantação da microbiota oral de um dador saudável. Esta abordagem poderia ajudar a restaurar o equilíbrio microbiano na cavidade oral e a inibir o crescimento de microrganismos patogénicos que desempenham um papel central no desenvolvimento da periodontite. No entanto, esta estratégia enfrenta várias dificuldades e limitações: ainda não existem protocolos padronizados para a seleção de dadores e a preparação da microbiota, os mecanismos de colonização e de adaptação das bactérias "doadas" na cavidade oral do recetor são pouco compreendidos, e há riscos potenciais relacionados com a transmissão de patógenos ou reações imunitárias. Assim, apesar do seu potencial promissor, são necessários mais estudos fundamentais e ensaios clínicos antes que este método possa ser integrado na prática dentária.

3.3.2 Aplicação de novas tecnologias de sequenciação e análise metagenómica

As tecnologias modernas de sequenciação e análise da microbiota oral oferecem amplas oportunidades para compreender o seu papel na saúde e na patogénese de diversas doenças. Um dos métodos mais utilizados é a sequenciação do gene 16S rRNA, que permite identificar bactérias com base na amplificação de um gene conservado. Este método é prático, relativamente económico e eficaz para avaliar a diversidade microbiana, mas apresenta limitações na resolução a nível de estirpe e não fornece informação detalhada sobre a atividade funcional dos microrganismos (S. Wang et al., 2022). Para uma análise mais precisa, recorre-se à sequenciação metagenómica shotgun, que permite analisar todo o DNA microbiano presente na amostra sem necessidade de amplificação prévia. Esta abordagem oferece uma resolução taxonómica elevada, permite identificar genes de resistência a antibióticos e reconstruir vias metabólicas, sendo especialmente valiosa para estudar mecanismos patogénicos e procurar biomarcadores microbianos (Guo et al., 2023). Informações funcionais adicionais são obtidas através da sequenciação metatranscriptómica, que analisa a expressão génica da microbiota por meio da sequenciação de mRNA. Este método permite identificar quais os microrganismos que estão metabolicamente ativos no momento da colheita da amostra, incluindo a expressão de fatores de virulência, algo particularmente relevante no estudo de doenças inflamatórias (Irfan et al., 2020). Um nível ainda mais profundo de análise é oferecido

pelas tecnologias de sequenciação de célula única, que possibilitam estudar o genoma ou transcriptoma de bactérias individuais dentro de comunidades complexas, sendo úteis para detetar estirpes raras com potencial clínico (Ye et al., 2024). A abordagem mais abrangente e promissora é a dos estudos multi-ômicos, que integram dados metagenômicos, metatranscriptômicos, metabolômicos e outros para uma análise sistêmica da estrutura, função e dinâmica das comunidades microbianas. Estas estratégias são particularmente úteis para investigar as interações entre a microbiota, o hospedeiro e o ambiente (Kleinstein et al., 2020). No conjunto, estas tecnologias não só permitem caracterizar detalhadamente a composição e as funções do microbioma oral, como também viabilizam o desenvolvimento de estratégias personalizadas de prevenção, diagnóstico e tratamento, além de posicionar o microbioma como biomarcador ou alvo terapêutico em várias patologias.

4. CONCLUSÃO

4.1 Principais conclusões

4.1.1 Relação causal disbiose-doença ou doença-disbiose na etiologia de várias doenças sistêmicas

Com base na análise da literatura científica atual, pode-se concluir que a microbiota oral desempenha um papel importante não apenas na manutenção da homeostase local, mas também na patogênese de várias doenças sistêmicas. Existe uma associação bem estabelecida entre o desequilíbrio microbiano (disbiose) e patologias como a diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares ateroscleróticas, doença de Alzheimer, doenças inflamatórias intestinais e até alguns tipos de cancro. No entanto, permanece incerta a direção dessa associação, ou seja, não está completamente esclarecido se a disbiose é um fator desencadeante destas doenças ou se surge como consequência de processos patológicos já instalados no organismo. Assim, a relação causal entre a disbiose e as patologias sistêmicas ainda não pode ser afirmada com segurança.

Uma das principais dificuldades na definição desta relação prende-se com o domínio de estudos observacionais e associativos, nos quais é difícil distinguir causa e efeito. A escassez de estudos longitudinais metodologicamente rigorosos e o número limitado de ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) dificultam a formulação de recomendações clínicas fundamentadas. Além disso, os dados disponíveis muitas vezes são obtidos com metodologias diferentes, o que complica a comparação entre estudos.

Ainda assim, cresce o número de investigações que destacam o potencial da microbiota oral como biomarcador e alvo para intervenções preventivas e terapêuticas. Esta perspectiva torna-se especialmente relevante face ao interesse crescente pelo uso de probióticos, pós-bióticos e transplante de microbiota como estratégias para modular as comunidades microbianas orais e, eventualmente, prevenir ou travar o desenvolvimento de doenças.

Desta forma, embora já exista uma forte correlação entre o estado da microbiota oral e a saúde sistêmica, a direção precisa das relações causais permanece em aberto. O seu esclarecimento exige estudos mais aprofundados, multicêntricos e de longa duração, com recurso a tecnologias moleculares, metagenómicas e abordagens multi-ómicas, o que

poderá, no futuro, permitir o desenvolvimento de modelos preditivos mais precisos, bem como de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes.

4.2 Significado prático

As futuras investigações na área da microbiota oral apresentam um enorme potencial para transformar os paradigmas de prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças sistémicas. A utilização da microbiota da cavidade oral como indicador do estado geral de saúde abre caminho à implementação de métodos não invasivos de diagnóstico precoce, o que é particularmente relevante no contexto da medicina personalizada. O estudo dos mecanismos moleculares subjacentes à disbiose oral, bem como a avaliação da eficácia de intervenções destinadas à modulação da microbiota, permitirá o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas.

Um dos eixos prioritários será o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos, identificáveis na saliva e na placa dentária, para a deteção precoce de doenças crónicas, como a diabetes, as doenças cardiovasculares, a doença de Alzheimer, doenças oncológicas e autoimunes. Com base nesses biomarcadores, poderá ser criada uma nova geração de testes rápidos, capazes de detetar de forma simples, acessível e imediata marcadores-chave da saúde, sem necessidade de análises laboratoriais, à semelhança dos testes rápidos da COVID-19.

Paralelamente, desenvolver-se-á a modelação preditiva com recurso à inteligência artificial, através da qual se poderão construir algoritmos de previsão de risco de doenças com base em dados da microbiota, identificando assim indivíduos com maior predisposição para o desenvolvimento de patologias crónicas. Por exemplo, proponho utilizar um “Check-list de Risco Sistémico Associado à Disbiose Oral” (Tabela 3) de avaliação do risco de doenças sistémicas em cada paciente.

Tabela 3.

Check-list de Risco Sistémico Associado à Disbiose Oral

Nota. Tabela elaborada pela autora no WPS Office com base na análise dos dados de (Di Domenico et al., 2019; Jungbauer et al., 2022; Kato et al., 2017; Prucsi et al., 2021; Sumayin Ngamdu et al., 2022; Xiao et al., 2017)

Critério	Pontuação
Diagnóstico clínico de periodontite moderada ou severa	+1 ponto
Presença de patógenos do complexo vermelho (<i>P. gingivalis</i> , etc.) Exame PCR	+1 ponto
Idade do paciente superior a 55 anos	+1 ponto
Nível elevado de proteína C reativa (> 5 mg/L)	+1 ponto
Hemoglobina glicada HbA1c > 6,5%	+1 ponto
Índice de Higiene Oral Simplificado	+1 ponto
Tabagismo atual ou nos últimos 5 anos	+1 ponto

Interpretação dos Resultados:

0–2 pontos: Baixo risco

3–4 pontos: Risco moderado → acompanhar e reavaliar em 6 meses

5 ou mais pontos: Alto risco → encaminhar para avaliação médica

Tentei escolher os dados laboratoriais e clínicos mais importantes e simples de obter, com o objetivo de facilitar a avaliação do risco de desenvolvimento de doenças sistémicas em pacientes de medicina dentária. Uma das vantagens deste tipo de checklist é que pode ser aplicado a qualquer paciente. Com exceção das análises ao sangue e da PCR, os restantes dados clínicos estão facilmente acessíveis ao médico dentista durante o exame na cadeira. Acredito que este tipo de controlo preventivo pode ajudar a orientar melhor o diagnóstico e o tratamento de forma personalizada.

Será também essencial aprofundar o estudo da interligação entre o microbioma oral e o intestinal, de modo a compreender melhor os mecanismos associados ao síndrome metabólico, às doenças inflamatórias intestinais e à obesidade.

Outro campo promissor é o estudo dos efeitos dos probióticos, prebióticos, pós-bióticos e compostos bioativos naturais, como as antocianinas, sobre a composição e função da microbiota oral. Estas substâncias demonstram potencial não só para corrigir a

disbiose e melhorar a saúde oral, mas também para reduzir a inflamação sistêmica e oferecer proteção neurodegenerativa, posicionando-se como candidatos promissores para a prevenção e o tratamento de doenças sistêmicas associadas á microbiota.

5. BIBLIOGRAFIA

- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., Weiss, J., & Zonderman, A. B. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 75, Issue 1, pp. 157–172). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/jad-200064>
- Borgnakke, W. S., Genco, R. J., Eke, P. I., & Taylor, G. W. (2018). ORAL HEALTH AND DIABETES. In *Diabetes in America* (3rd ed.).
- Bostanghadiri, N., Kouhzad, M., Taki, E., Elahi, Z., Khoshbayan, A., Navidifar, T., & Darban-Sarokhalil, D. (2024). Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1431785>
- Chattopadhyay, I., Verma, M., & Panda, M. (2019). Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. In *Technology in Cancer Research and Treatment* (Vol. 18). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1533033819867354>
- Chaturvedi, A. K., Vogtmann, E., Shi, J., Yano, Y., Blaser, M. J., Bokulich, N. A., Caporaso, J. G., Gillison, M. L., Graubard, B. I., Hua, X., Hullings, A. G., Kahle, L., Knight, R., Li, S., McLean, J., Purandare, V., Wan, Y., Freedman, N. D., & Abnet, C. C. (2025). Oral Microbiome Profile of the US Population. *JAMA Network Open*, 8(5), e258283. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.8283>
- Chen, L., Xu, X., Wu, X., Cao, H., Li, X., Hou, Z., Wang, B., Liu, J., Ji, X., Zhang, P., & Li, H. (2022). A comparison of the composition and functions of the oral and gut microbiotas in Alzheimer's patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.942460>
- Chien, W. C., Fu, E., Chung, C. H., Cheng, C. M., Tu, H. P., Lee, W. C., Chen, W. L., & Shih, K. C. (2023). Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis: Bidirectional Association in Population-based 15-year Retrospective Cohorts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(11), E1289–E1297. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad287>
- de Jongh, C. A., de Vries, T. J., Bikker, F. J., Gibbs, S., & Krom, B. P. (2023). Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* to translocate over the oral mucosa and other tissue

- barriers. In *Journal of Oral Microbiology* (Vol. 15, Issue 1). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2205291>
- Del Giudice, C., Vaia, E., Liccardo, D., Marzano, F., Valletta, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Rengo, C., Cannavo, A., & Rengo, G. (2021). Infective endocarditis: A focus on oral microbiota. In *Microorganisms* (Vol. 9, Issue 6). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9061218>
- Deppe, H., Reitberger, J., Behr, A. V., Vitanova, K., Lange, R., Wantia, N., Wagenpfeil, S., Sculean, A., & Ritschl, L. M. (2022). Oral bacteria in infective endocarditis requiring surgery: a retrospective analysis of 134 patients. *Clinical Oral Investigations*, 26(7), 4977–4985. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04465-2>
- Di Domenico, E. G., Rimoldi, S. G., Cavallo, I., D’Agosto, G., Trento, E., Cagnoni, G., Palazzin, A., Pagani, C., Romeri, F., De Vecchi, E., Schiavini, M., Secchi, D., Antona, C., Rizzardini, G., Dichirico, R. B., Toma, L., Kovacs, D., Cardinali, G., Gallo, M. T., ... Ensoli, F. (2019). Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC Microbiology*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/s12866-019-1596-2>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., ... Potempa, J. (2019). *HEALTH AND MEDICINE Porphyromonas gingivalis in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors*. <https://www.science.org>
- Dong, J., Li, W., Wang, Q., Chen, J., Zu, Y., Zhou, X., & Guo, Q. (2022). Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. In *Frontiers in Molecular Biosciences* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>
- Dziedzic, A. (2022). Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 23). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijms232315320>
- Elahi, R., Nazari, M., Mohammadi, V., Esmaeilzadeh, K., & Esmaeilzadeh, A. (2024). IL-17 in type II diabetes mellitus (T2DM) immunopathogenesis and complications; molecular approaches. In *Molecular Immunology* (Vol. 171, pp. 66–76). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2024.03.009>

- Fan, X., Peters, B. A., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Purdue, M. P., Freedman, N. D., Alekseyenko, A. V., Wu, J., Yang, L., Pei, Z., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2018). Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome*, 6(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0448-x>
- Favale, N., Farina, R., Carrieri, A., Simonelli, A., Severi, M., Sabbioni, S., Trombelli, L., & Scapoli, C. (2024). Functional profile of oral plaque microbiome: Further insight into the bidirectional relationship between type 2 diabetes and periodontitis. *Molecular Oral Microbiology*, 39(2), 62–79. <https://doi.org/10.1111/omi.12418>
- Gholizadeh, P., Eslami, H., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., Aghazadeh, M., & Kafil, H. S. (2016). Role of oral microbiome on oral cancers, a review. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 84, pp. 552–558). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.082>
- Giordano-Kelhoffner, B., Lorca, C., March Llanes, J., Rábano, A., del Ser, T., Serra, A., & Gallart-Palau, X. (2022). Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081803>
- 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>
- Graves, D. T., Ding, Z., & Yang, Y. (2020). The impact of diabetes on periodontal diseases. In *Periodontology 2000* (Vol. 82, Issue 1, pp. 214–224). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12318>
- Guo, X. J., Dai, S. X., Lou, J. Di, Ma, X. X., Hu, X. J., Tu, L. P., Cui, J., Lu, H., Jiang, T., & Xu, J. T. (2023). Distribution characteristics of oral microbiota and its relationship with intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1119201>
- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. J. (2000). Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1554–1560. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1554>
- Herrema, H., Nieuwdorp, M., & Groen, A. K. (2022). Microbiome and Cardiovascular Disease. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 270, pp. 311–334). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/164_2020_356

- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., Aljewari, H. W., O'Brien-Simpson, N. M., Reynolds, E. C., & Watanabe, K. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS ONE*, *13*(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941>
- Irfan, M., Delgado, R. Z. R., & Frias-Lopez, J. (2020). The Oral Microbiome and Cancer. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591088>
- Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., & Eick, S. (2022). Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? In *Periodontology 2000* (Vol. 89, Issue 1, pp. 59–82). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/prd.12429>
- Kato, I., Vasquez, A., Moyerbrailean, G., Land, S., Djuric, Z., Sun, J., Lin, H. S., & Ram, J. L. (2017). Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome. *Journal of the American College of Nutrition*, *36*(2), 88–98. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1185386>
- Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T. M., & Kamada, N. (2020). The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. In *Journal of Dental Research* (Vol. 99, Issue 9, pp. 1021–1029). SAGE Publications Inc.
<https://doi.org/10.1177/0022034520924633>
- Kleinstejn, S. E., Nelson, K. E., & Freire, M. (2020). Inflammatory Networks Linking Oral Microbiome with Systemic Health and Disease. In *Journal of Dental Research* (Vol. 99, Issue 10, pp. 1131–1139). SAGE Publications Inc.
<https://doi.org/10.1177/0022034520926126>
- Klimesova, K., Zakostelska, Z. J., & Tlaskalova-Hogenova, H. (2018). Oral bacterial and fungal microbiome impacts colorectal carcinogenesis. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 9, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00774>
- Kushkevych, I., Coufalová, M., Vítězová, M., & Rittmann, S. K. M. R. (2020). Sulfate-reducing bacteria of the oral cavity and their relation with periodontitis—recent advances. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 8, pp. 1–20). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/jcm9082347>
- Liu, X. X., Jiao, B., Liao, X. X., Guo, L. N., Yuan, Z. H., Wang, X., Xiao, X. W., Zhang, X. Y., Tang, B. S., & Shen, L. (2019). Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *72*(2), 633–640.
<https://doi.org/10.3233/JAD-190587>

- Lu, Y., & Yoshida, Y. (2025). Trends and Risk Factors of Oral Health and Preventive Dental Care in Adults with Diabetes and Prediabetes—National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 to 2017-2020. *Endocrine Practice*.
<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.04.010>
- Lynge Pedersen, A. M., & Belstrøm, D. (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *Journal of Dentistry*, 80, S3–S12.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.010>
- Maitre, Y., Mahalli, R., Micheneau, P., Delpierre, A., Amador, G., & Denis, F. (2021). Evidence and therapeutic perspectives in the relationship between the oral microbiome and alzheimer's disease: A systematic review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 21). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182111157>
- Mammen, M. J., Scannapieco, F. A., & Sethi, S. (2020). Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. In *Periodontology 2000* (Vol. 83, Issue 1, pp. 234–241). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12301>
- Marcano-Ruiz, M., Lima, T., Tavares, G. M., Mesquita, M. T. S., Kaingang, L. da S., Schüler-Faccini, L., & Bortolini, M. C. (2023). Oral microbiota, co-evolution, and implications for health and disease: The case of indigenous peoples. In *Genetics and Molecular Biology* (Vol. 46, Issue 3). Brazilian Journal of Genetics.
<https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0129>
- Michaud, D. S., Lu, J., Peacock-Villada, A. Y., Barber, J. R., Joshu, C. E., Prizment, A. E., Beck, J. D., Offenbacher, S., & Platz, E. A. (2018). Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(8), 843–854. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx278>
- Miller, W. D. (1890). *The micro-organisms of the human mouth: The local and general diseases which are caused by them.* (S S.W.Dent.Man.Co, Vol. 364).
- Molina, A., Huck, O., Herrera, D., & Montero, E. (2023). The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 50, Issue 6, pp. 842–887). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13767>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial

- resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Nikitakis, N. G., Papaioannou, W., Sakkas, L. I., & Kousvelari, E. (2017). The autoimmunity–oral microbiome connection. In *Oral Diseases* (Vol. 23, Issue 7, pp. 828–839). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/odi.12589>
- Okunogbe, A., Nugent, R., Spencer, G., Ralston, J., & Wilding, J. (2021). Economic impacts of overweight and obesity: Current and future estimates for eight countries. In *BMJ Global Health* (Vol. 6, Issue 10). BMJ Publishing Group.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006351>
- Ostovar, R., Necaev, A. M., Schröter, F., Zinab, F. S., Dörr, G., Schmalz, G., & Albes, J. M. (2025). Infectious Endocarditis Is Associated with Dental Treatment or Poor Dental Status—Results from the Brandenburg Endocarditis Registry (B.E.R.). *Journal of Clinical Medicine*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/jcm14082784>
- Pignatelli, P., Romei, F. M., Bondi, D., Giuliani, M., Piattelli, A., & Curia, M. C. (2022). Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23158323>
- Prince, Y., Davison, G. M., Davids, S. F. G., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., Graham, L. M., Raghubeer, S., & Matsha, T. E. (2023). The Relationship between the Oral Microbiota and Metabolic Syndrome. *Biomedicines*, 11(1).
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11010003>
- Prucsi, Z., Płonczyńska, A., Potempa, J., & Sochalska, M. (2021). Uncovering the Oral Dysbiotic Microbiota as Masters of Neutrophil Responses in the Pathobiology of Periodontitis. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.729717>
- Qiu, A. W., Cao, X., Zhang, W. W., & Liu, Q. H. (2021). IL-17A is involved in diabetic inflammatory pathogenesis by its receptor IL-17RA. *Experimental Biology and Medicine*, 246(1), 57–65. <https://doi.org/10.1177/1535370220956943>
- Ren, L., Shen, D., Liu, C., & Ding, Y. (2022). Protein Tyrosine and Serine/Threonine Phosphorylation in Oral Bacterial Dysbiosis and Bacteria-Host Interaction. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.814659>
- Said-Sadier, N., Sayegh, B., Farah, R., Abbas, L. A., Dweik, R., Tang, N., & Ojcius, D. M. (2023). Association between Periodontal Disease and Cognitive Impairment in Adults.

- In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 20, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064707>
- Santos Júnior, J. C. C. dos, & Izabel, T. D. S. S. (2019). MICROBIOTA ORAL E SUA IMPLICAÇÃO NO BINÔMIO SAÚDE-DOENÇA. *Revista Contexto & Saúde*, 19(36), 91–99. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2019.36.91-99>
- Sarkar, J., McHardy, I. H., Simanian, E. J., Shi, W., & Lux, R. (2014). Transcriptional responses of *Treponema denticola* to other oral bacterial species. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088361>
- Stöhr, J., Barbaresko, J., Neuenschwander, M., & Schlesinger, S. (2021). Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93062-6>
- Su, S. C., Chang, L. C., Huang, H. Da, Peng, C. Y., Chuang, C. Y., Chen, Y. T., Lu, M. Y., Chiu, Y. W., Chen, P. Y., & Yang, S. F. (2021). Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. *Carcinogenesis*, 42(1), 127–135. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa062>
- Sumayin Ngamdu, K., Mallawaarachchi, I., Dunipace, E. A., Chuang, L. H., Jafri, S. H., Shah, N. R., Jeong, Y. N., Morrison, A. R., & Bhatt, D. L. (2022). Association Between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease (from the NHANES). *American Journal of Cardiology*, 178, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.05.028>
- Tanner, J. H., Zamarioli, C. M., Costa, M. M. de M., Santana, H. T., Dos Santos, A. C. R. B., Ribeiro, C. F. de M., & Gimenes, F. R. E. (2022). Factors associated with bronchopulmonary aspiration: a national-based study. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 75(3). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0220>
- Thouvenot, K., Turpin, T., Taïlé, J., Clément, K., Meilhac, O., & Gonthier, M. P. (2022). Links between Insulin Resistance and Periodontal Bacteria: Insights on Molecular Players and Therapeutic Potential of Polyphenols. In *Biomolecules* (Vol. 12, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom12030378>
- Wade, W. G. (2021). Resilience of the oral microbiome. In *Periodontology 2000* (Vol. 86, Issue 1, pp. 113–122). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12365>
- Wang, F., Peng, L., Gu, F., Huang, P., Cheng, B., Chen, G., Meng, L., & Bian, Z. (2022). Circulating small extracellular vesicles from patients with periodontitis contribute to development of insulin resistance. *Journal of Periodontology*, 93(12), 1902–1915. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0035>

- Wang, S., Song, F., Gu, H., Wei, X., Zhang, K., Zhou, Y., & Luo, H. (2022). Comparative Evaluation of the Salivary and Buccal Mucosal Microbiota by 16S rRNA Sequencing for Forensic Investigations. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.777882>
- William Hunter. (1900). Oral Sepsis as a Cause of Disease. *British Medical Journal*, 215–216.
- Wu, Y. F., Lee, W. F., Salamanca, E., Yao, W. L., Su, J. N., Wang, S. Y., Hu, C. J., & Chang, W. J. (2021). Oral microbiota changes in elderly patients, an indicator of alzheimer's disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph18084211>
- Xiao, E., Mattos, M., Vieira, G. H. A., Chen, S., Corrêa, J. D., Wu, Y., Albiero, M. L., Bittinger, K., & Graves, D. T. (2017). Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host and Microbe*, 22(1), 120-128.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- Yadegar, A., Bar-Yoseph, H., Monaghan, T. M., Pakpour, S., Severino, A., Kuijper, E. J., Smits, W. K., Terveer, E. M., Neupane, S., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, J., Cammarota, G., Ianiro, G., Nap-Hill, E., Leung, D., Wong, K., & Kao, D. (2024). Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 37, Issue 2). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22>
- Ye, D., Liu, Y., Li, J., Zhou, J., Cao, J., Wu, Y., Wang, X., Fang, Y., Ye, X., Zou, J., & Ma, Q. (2024). Competitive dynamics and balance between *Streptococcus mutans* and commensal streptococci in oral microecology. In *Critical Reviews in Microbiology*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2024.2389386>
- Zanetta, P., Squarzanti, D. F., di Coste, A., Rolla, R., Valletti, P. A., Garzaro, M., Dell'Era, V., Amoroso, A., Pane, M., & Azzimonti, B. (2022). In Vitro Selection of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Probiotic Strains for the Management of Oral Pathobiont Infections Associated to Systemic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/ijms232416163>
- Zhang, L., Liu, Y., Zheng, H. J., & Zhang, C. P. (2020). The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00476>

6. ANEXOS

Permissões de usar imagens.

1.

06.09.2025, 22:09 marketplace.copyright.com/s-ij-web/mjlicense/00e4144a98-4d5f836f-98523d8174977bec2-d971-4782-66b6-bae564767

CCC Marketplace

This is a License Agreement between Iana Kashtanova ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	12-May-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1607662-3	Publisher Portion	INFORMA-HEALTHCARE
ISSN	1549-7828		Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Critical reviews in microbiology	Publication Type	e-Journal
Article Title	Competitive dynamics and balance between <i>Streptococcus mutans</i> and commensal streptococci in oral microbiology	Start Page	532
		End Page	543
		Issue	3
		Volume	51
Date	01/01/1980	URL	http://www.informaworld.com/journal/genre-journal/issn=1549-7828
Language	English		
Country	United States of America		
Rightsholder	Taylor & Francis Informa UK Ltd - Journals		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Current edition and up to 5 years	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	The role of the oral microbiome in systemic diseases	Institution Name	Egas Moniz
Instructor Name	Evguenia Beckmen	Expected Presentation Date	2025-07-19

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License: Iana Kashtanova

https://marketplace.copyright.com/s-ij-web/mjlicense/00e4144a98-4d5f836f-98523d8174977bec2-d971-4782-66b6-bae564767 11

06.09.2025, 22:09 marketplace.copyright.com/s-ij-web/mjlicense/00e4144a98-4d5f836f-98523d8174977bec2-d971-4782-66b6-bae564767

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Figure 1. The process of biofilm formation.	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Competitive dynamics and balance between <i>Streptococcus mutans</i> and commensal streptococci in oral microbiology
Editor of Portion(s)	Ye, Dingwei; Liu, Yaqi; LL Jing; Zhou, Jing; Cao, Jingwei; Wu, Yumeng; Wang, Xinyue; Fang, Yuwen; Ye, Xingchen; Zou, Jing; Ma, Qizhao	Author of Portion(s)	Ye, Dingwei; Liu, Yaqi; LL Jing; Zhou, Jing; Cao, Jingwei; Wu, Yumeng; Wang, Xinyue; Fang, Yuwen; Ye, Xingchen; Zou, Jing; Ma, Qizhao
Volume / Edition	51	Publication Date of Portion	2025-05-04
Page or Page Range of Portion	532-543		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

COPYRIGHT LICENSE TERMS AND CONDITIONS (PERMISSIONS) 1. Informa UK Ltd, trading as Taylor & Francis Group, of 5 Howick Place, London SW1P 1WG ("Us, We, Our") hereby offer you permission to use the licensed products or content (the "Products") as set out in the details of use you specified during the order process and are found in the order details above and always subject to and in accordance with these terms and conditions (the "Terms"). 2. This permission does not cover any third party copyrighted work which may appear in the material for which the permission is requested. 3. Full acknowledgement must be included showing article title, author, full journal title, date of publication and publisher, reprinted by permission of the publisher Informa UK Ltd via Taylor & Francis Ltd, http://www.sandfonline.com. 4. All reasonable efforts must be made to contact the author(s) to notify them of your intentions and confirm they are happy with the permission being granted. 5. No alterations may be made to our work without written consent. 6. Permission is valid only when payment has been received by the Copyright Clearance Center. 7. Permission is granted by Copyright Clearance Center Inc (CCC) on Taylor and Francis's behalf and by agreeing to the terms and conditions listed above you also agree to CCC's additional terms and conditions as the administrators of this licensing service, these terms and conditions are agreed to as a condition of establishing an account and may be seen at any time at http://myaccount.copyright.com. 8. This license is granted strictly according to the details of use you specified during the order process and are found in the order details above. 9. In addition, the following terms apply to the particular use specified below: a. Additional Terms and Conditions for Reuse in a Book/Textbook, Journal/Magazine/Promotional Materials/Pamphlet/Brochure, Newspaper and Newsletter: i. Permission is granted for a fee for non-exclusive world rights for one edition only. Use beyond this edition requires obtaining another license. This license is granted strictly according to the details of use you specified during the order process and are found in the order details above. ii. Unless otherwise stated, entire article electronic reuse is excluded with the exception of eBooks. iii. This license does not cover usage in a Custom Publishing Products and/or database. This license does not cover individual chapter sales. iv. This license does not cover cases in which Taylor and Francis material consists of more than 20% of your new work. v. The following terms only apply to signatories of the International Association of Scientific, Technical and Medical (STM) Publishers guidelines: http://www.stm-assoc.org/about-stm. Taylor and Francis adhere to STM guidelines, providing some reuse licenses for free as specified in the guidelines. We are pleased to grant you non-exclusive world rights in English and in all languages, in print and electronic editions of this Work in its first and future editions and revisions, on the following conditions: The original source of publication and Taylor & Francis Ltd., are acknowledged in the caption, including a reference to the Journal's web site: Taylor & Francis Ltd, http://www.sandfonline.com You do not license to any third party permission to reproduce this copyrighted material, in any form, and at any time. b. Additional Terms and Conditions to reproduce a T&F title in a T&F imprint: i. Permission is granted without charge for non-exclusive world for one edition only. Use beyond this edition requires obtaining another license. ii. Your use is limited to use within a Taylor & Francis title. c. Additional Terms and Conditions to Post on a Website: i. Permission is granted for a fee for non-exclusive world rights for this usage only. Permission must therefore be obtained for any further use. ii. For text extracts permission is limited to a maximum of 500 words or 1 page. Taylor and Francis do not allow full articles to appear on third party web sites. d. Additional Terms and Conditions to reuse in Library Reserve/Reserve: i. Permission is granted for a fee to reproduce the entire article for use by an educational institution. ii. Use in an Electronic Reserve must be password protected. e. Additional Terms and Conditions to reuse in a Course pack/Classroom Materials: i. Permission is limited to non-exclusive world rights. ii. Electronic course packs must be used on a secure website. iii. Permission is granted for a period of 12 months from date the course commences. f. Additional Terms and Conditions for Corporate Permissions Requests: i. Permission is granted for a fee for non-exclusive world rights for this usage only. Permission must therefore be obtained for any further use. ii. Corporate requests are defined as requests with the following requestor types in the order details of the license: pharmaceutical, biotech, or medical device company, agency acting on behalf of a pharmaceutical commercial/for-profit. iii. Permission is granted for a period of 12 months from the license date ("Term"). iv. The Products shall not be used in any manner that may be considered by Us (acting in Our sole discretion) as derogatory to the title, content and/or authors of the Products v. You warrant that the Products shall not be used in any manner which may limit Our ability and/or that of its owners, successors or assigns to exploit the Products in any way whether for financial gain or any

https://marketplace.copyright.com/s-ij-web/mjlicense/00e4144a98-4d5f836f-98523d8174977bec2-d971-4782-66b6-bae564767 11

