

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

DISBIOSE ORAL E INTESTINAL: RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE CROHN E A DOENÇA PERIODONTAL.

Trabalho submetido por
Emeline Anna Claudia Gerardin
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

DISBIOSE ORAL E INTESTINAL: RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE CROHN E A DOENÇA PERIODONTAL.

Trabalho submetido por
Emeline Anna Claudia Gerardin
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Harrington Sena
E coorientado por
Prof. Doutora Ana Sanchez
Prof. Doutor Pedro Rodrigues

julho de 2024

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais, sem os quais aqui não teria chegado, bem como ao Doutor Fedkovic, que, sempre ajudou, tratou e escutou todos os seus pacientes com enorme competência, profissionalismo, gentileza e humildade.

Je dédie cette thèse à mes parents, sans qui, rien de tout cela n'aurait été possible, ainsi qu'au Docteur Fedkovic, qui, avec toute son humilité, met sa bienveillance, sa douce écoute et son savoir au service de ses patients.

Agradecimentos

À Prof. Doutora Véronique Harrington Sena, je tiens à vous remercier pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans ce travail final. Merci d'avoir été là pour répondre à toutes mes sollicitations et m'avoir transmis vos connaissances. Je suis reconnaissante que vous ayez accepté de diriger ma thèse. Votre rigueur et votre dévouement, qui m'ont inspirée dès ma première année d'études ici, ont été une source constante de motivation et d'encouragement pour moi. Merci infiniment pour tout.

À Prof. Doutora Ana Sanchez, merci d'avoir été une enseignante exceptionnelle durant mon échange Erasmus à Barcelone et de m'avoir suivi après cette expérience. Merci pour vos encouragements et votre appui dans la réalisation de ce travail, votre engagement et votre bienveillance m'ont été d'une aide inestimable.

Ao Prof. Doutor Pedro Rodrigues, agradeço imensamente pela sua preciosa ajuda na realização deste trabalho, agradeço principalmente pela sua confiança. Obrigada por me permitir acompanhar suas cirurgias e por me transmitir o seu rigor e disciplina no cuidado dos nossos pacientes.

À instituição, Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os professores e funcionários, obrigada por me permitirem realizar o meu sonho.

À mon père, nous y sommes enfin. Je sais ô combien ces études t'ont rendu fier, merci de n'avoir rien lâché avec moi durant ces années à Nouméa. Merci de n'avoir eu aucun doute et de m'avoir fait confiance sur mon avenir, tant sur le plan personnel que professionnel. Je suis aujourd'hui si touchée de te rendre fier. Je t'aime.

À ma mère, qui m'a transmis son goût du soin et de l'humain depuis mon enfance. Je te remercie pour le soutien sans faille que tu m'as apporté durant ces années d'études. Merci de m'avoir soutenue durant les moments difficiles de ces années, et félicitée lors des plus fous et joyeux, merci d'avoir cru avec moi à ce rêve de gamine et de m'avoir permis d'être indépendante tout en pratiquant ma passion. Je t'aime.

Resumo

A incidência das doenças inflamatórias crônicas do intestino (DII) está em constante aumento nos países industrializados e mais de seis milhões de pessoas em todo o mundo sofrem destas patologias.

São condições de longa duração e incapacitantes. Fatores genéticos, ambientais, epiteliais, imunológicos e microbianos têm sido associados à etiologia da doença.

A doença de Crohn (DC) é uma patologia inflamatória crônica da parede do trato digestivo, caracterizada por surtos inflamatórios e períodos de remissão, alterando a homeostase da microbiota bacteriana intestinal e cuja extensão pode ir da boca ao ânus. As lesões e sintomas característicos desta doença na cavidade oral tendem a comprovar que existe uma ligação real entre a cavidade oral e o tubo digestivo reforçando o interesse de estudar estas microbiotas e compreender a interação entre elas.

A doença periodontal é uma doença crônica inflamatória oral devido em parte a uma disbiose bacteriana que afeta os tecidos de suporte do dente. Na periodontite, a resposta inflamatória e a microbiota estão em um desequilíbrio bidirecional.

O objetivo desta revisão narrativa é apresentar a fisiopatologia destas duas doenças crônicas, e destacar o conhecimento atual sobre a comunicação bidirecional boca-intestino através da microbiota e os mecanismos mediados pelo sistema imunitário e o seu impacto nestas duas patologias inflamatórias na saúde geral e oral.

Foi realizada uma recolha bibliográfica nos motores de pesquisa PubMed, SciELO e Google Scholar, de artigos científicos publicados em português, inglês e francês.

Palavras-chaves: "Doença de Crohn", "Doença periodontal", "Microbiota oral", "Microbiota intestinal".

Abstract

The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) is constantly increasing in industrialized countries, and more than six million people worldwide suffer from these pathologies.

These are long-term and disabling conditions. Genetic, environmental, epithelial, immunologic, and microbial factors have been associated with the etiology of the disease. Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory pathology of the digestive tract wall, characterized by inflammatory flare-ups and periods of remission, altering the homeostasis of the intestinal bacterial microbiota, with involvement ranging from the mouth to the anus. The lesions and symptoms of this disease in the oral cavity tend to support the existence of a real connection between the oral cavity and the digestive tract, reinforcing the interest in studying these microbiotas and understanding their interaction.

Periodontal disease is a chronic inflammatory oral disease partly due to bacterial dysbiosis affecting the tooth-supporting tissues. In periodontitis, the inflammatory response and the microbiome are in a bidirectional imbalance.

The aim of this narrative review is to present the pathophysiology of these two chronic diseases and highlight the current knowledge about the bidirectional communication between the mouth and the intestine through the microbiota and the mechanisms mediated by the immune system, as well as their impact on these two inflammatory pathologies in overall and oral health.

A literature search will be conducted on PubMed, SciELO, and Google Scholar for scientific articles published in Portuguese, English, and French.

Keywords: "Crohn's disease," "Periodontal disease," "Oral microbiota," "Intestinal microbiota".

Índice Geral:

I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
A. DOENÇA DE CROHN	17
1. DEFINIÇÃO	17
2. EPIDEMIOLOGIA	18
2.1. Geografia.....	18
2.2. Idade e sexo.....	19
3. A MICROBIOTA INTESTINAL	19
3.1. Definição.....	19
3.2. Disbiose.....	21
4. A MICROBIOTA ORAL	23
5. FISIOPATOLOGIA	24
5.1. Genética	24
5.1.1. Anamnese	24
5.1.2. Gene NOD2/CARD15	25
5.2. Imunidade	26
5.2.1. Barreira intestinal.....	26
5.2.2. Imunidade inata	26
5.2.3. Imunidade adquirida.....	28
5.2.4. Imunopatologia	30
6. FATORES DE RISCOS	30
6.1. Tabaco.....	30
6.2. Álcool.....	31
6.3. O estilo de vida moderno	31
6.4. Hipótese da Higiene e condições de vida	32
6.5. Atividade física	32
6.6. Obesidade.....	33
6.7. Stress.....	33
6.8. Amamentação	33
6.9. Contraceptivos orais.....	34
6.10. Alimentação	35
6.11. Apendicectomia	35
6.12. Amigdalectomia.....	36
6.13. Exposição aos antibióticos.....	36
6.14. Infecção por <i>Helicobacter Pylori</i>	36
6.15. Parto por cesariana	37
6.16. Carência em vitamina D.....	37
7. DIAGNOSTICO	38
7.1. Exame clínico.....	39
7.2. Sinais clínicos	39
7.2.1. Sintomas gerais	39
7.2.2. Sintomas digestivos	39
7.2.3. Manifestais orais.....	40
7.2.4. Manifestais extraintestinais	40
7.3. Exames biológicos	40
7.4. Endoscopia.....	41
7.5. Exames histológicos.....	41
7.6. Diagnostico diferencial	42
7.6.1. Diagnostico diferencial infeccioso	42
7.6.2. Diagnostico diferencial não infeccioso	42
7.6.3. Diagnostico diferencial iatrogénico	43
8. EVOLUÇÃO E COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE CROHN	43
8.1. Medição da atividade da doença de Crohn	43
8.2. Complicações Agudas.....	43
8.3. Complicações Crónicas.....	44
9. TERAPÊUTICA	44
9.1. 5-Aminossalicitato	45
9.2. Corticosteroides	45

9.3.	Imunomodulação.....	45
9.4.	Cirurgia	46
9.5.	Nutrição.....	47
9.6.	Vitamina D.....	47
9.7.	Estirpes probióticas.....	47
9.8.	Transplantação fecal	48
B. DOENÇA PERIODONTAL.....		49
1.	DEFINIÇÃO	49
2.	PERIODONTO SAUDÁVEL	49
2.1.	A gengiva	49
2.2.	O ligamento periodontal	52
2.3.	O cimento.....	52
2.4.	O osso alveolar.....	52
3.	PERIODONTO PATOLÓGICO	53
3.1.	A gengivite.....	53
3.2.	A periodontite	54
4.	EPIDEMIOLOGIA	54
4.1.	Geografia.....	54
4.2.	Idade e sexo.....	55
5.	CLASSIFICAÇÃO	55
6.	ETIOLOGIA	57
6.1.	O biofilme disbiótico	57
6.2.	A inflamação sistémica	60
6.2.1.	<i>Mecanismo de defesa do hospedeiro.....</i>	<i>60</i>
6.3.	Fatores genéticos.....	61
6.4.	Fatores locais	61
6.5.	Fatores ambientais	62
6.5.1.	<i>Tabaco.....</i>	<i>62</i>
6.5.2.	<i>Stress</i>	<i>63</i>
6.5.3.	<i>Alimentação.....</i>	<i>63</i>
7.	DIAGNÓSTICO	63
7.1.	Exame clínico.....	63
7.2.	A sondagem	64
7.3.	Exame radiográfico.....	65
7.4.	Os exames biológicos	65
8.	TRATAMENTO	66
8.1.	Destatarização	66
8.2.	Alisamento radicular.....	66
8.3.	Cirurgia	66
8.4.	Terapias periodontais de suporte	67
C. RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE CROHN E A DOENÇA PERIODONTAL.....		68
1.	DISBIOSE ORAL E INTESTINAL	68
2.	INFLUÊNCIA DA DOENÇA DE CROHN NA DOENÇA PERIODONTAL	70
2.1.	Défice imunitário	70
2.2.	Prevalência no aspeto clínico.....	71
3.	INFLUENCIA DA DOENÇA PERIODONTAL NA DOENÇA DE CROHN	72
4.	PREVENÇÃO E TRATAMENTO PELO MÉDICO DENTISTA	74
4.1.	Abordagem geral e terapêutica	74
4.2.	Abordagem dentária.....	75
4.3.	Abordagem do diagnóstico	76
III. CONCLUSÕES		77
IV. BIBLIOGRAFIA		79

Índice de Figuras

Figura – 1: Incidência mundial da doença de Crohn por 100.000 pessoas de 1990 a 2016, (adaptada de Ng et al., 2017).....	18
Figura – 2: Filas das famílias das bactérias, (adaptada de Checa-Ros et al., 2021).....	20
Figura – 3: Esquema diferenciando a homeostase e a disbiose intestinal, (Elzayat et al., 2023).....	22
Figura – 4: Comparação dos mecanismos de defesa imunológicos relacionados à mutação do gene <i>NOD2</i> no caso da doença de Crohn, resultando numa disbiose causada por uma função alterada das células de Paneth, (adaptada de Sidiq et al., 2016).....	28
Figura – 5: Mecanismos de defesa da barreira epitelial intestinal e alterações imunológicas na Doença de Crohn, (adaptada de Matricon et al., 2010).....	29
Figura – 6: Fatores de riscos possíveis na Doença de Crohn, (adaptada de Piovani et al., 2019).....	38
Figura – 7: Três tipos da gengiva, a gengiva livre (GL), a gengiva aderida (GA), a gengiva papilar (GP) e a junção mucogengival (JMG), (adaptada de Niklaus P. Lang et al., 2021).....	50
Figura – 8: Complexos microbianos de Socransky, complexos: azul, violeta, amarelo, verde, laranja, vermelho interdependentes, (adaptada de Socransky et al., 1998).....	59

Índice de Tabelas

Tabela – 1: Estádio da periodontite segundo a nova classificação das afeções periodontais e peri-implantares. PS = Profundidade de sondagem, PO= Perda óssea, (adaptada de Tonetti et al., 2018).....	56
Tabela – 2: Grau da periodontite segundo a nova classificação das afeções periodontais e peri-implantares, (adaptada de Tonetti et al., 2018).....	57
Tabela – 3: Índice de Mühleman sobre a mobilidade dos dentes, (adaptada de Mühlemann, 1951).....	64
Tabela – 4: Índice de Silness e Loe sobre a presença da placa dental, (adaptada de Silness & Loe, 1964).....	64
Tabela – 5: Classificação de Lindhe sobre os graus de lesões de furca, (adaptada de Hamp et al., 1975).....	65

Lista de Siglas

5-ASA: 5-Aminossalicitato

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

AMPs: *Antimicrobial Peptides*

ASCA: Anticorpos séricos dirigidos contra *Saccharomyces cerevisiae*

BOP: *Bleeding on Probing*

CAL: *Clinical Attachment Loss*

CARD15: *Caspase Recruitment Domain 15*

CD4+: Linfócitos T auxiliares do tipo CD4+

CD8+: Linfócitos auxiliares do tipo CD8+

CDAI: Índice de Atividade da Doença de Crohn

CDEIS: Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn

COCP: Pilulas contraceptivas combinadas

DC: Doença de Crohn (*Crohn's Disease – CD*)

DGS: Direção general da saúde

DII: Doenças inflamatórias crônicas do intestino (*Inflammatory Bowel Diseases – IBD*)

DMFT: *Decayed, Missing due to caries, and Filled Teeth*

E. coli: *Escherichia coli*

Foxp3: *Forkhead box P3*

g/dia: Gramas por dia

GA: Gengiva aderida

GL: Gengiva livre

GP: Gengiva papilar

H. pylori: *Helicobacter pylori*

HMO: Oligossacarídeos do Leite Humano

IFN- γ : Interferon-gama

IgA: Imunoglobulina A

IL1: Interleucina tipo 1

IL12: Interleucina tipo 12

IL4: Interleucina tipo 4

IL6: Interleucina tipo 6

IL8: Interleucina tipo 8

IMC: Índice de massa corporal

JMG: Junção mucogengival

LPP: Lipoproteínas

LPS: Lipopolissacarídeos

LT: Linfócitos T

m²: Metro quadrado

MDP: Muramyl Dipeptide

mg/ml: Miligramas por mililitro

MLN: *Mesenteric Lymph Nodes*

mm: Milímetro

NFkB: Via de sinalização dos fatores nucleares potenciadores da cadeia leve kappa de células B ativadas

NK: Células *Natural Killer*

NOD2: *Gene Nucleotide Oligomerization Domain 2*

OMS: Organização mundial da saúde

OR: Ods Ratio

p: p-value

PAMPs: *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

PCR: Proteína C-Reativa

PGE2: Prostaglandina E2

PMN: Polimorfoneutrófilos

PO: Perda óssea

ppm: Parte por milhão

PRR: *Pattern Recognition Receptor*

PS: Profundida de sondagem

RCH: Retocolite hemorrágica

RIP2: *Receptor-Interacting Protein 2*

RR: Risco Relativo

SCFA: Ácidos gordos de curta cadeia (*Short-Chain Fatty Acid*)

SII: Síndrome do intestino irritável

Teff: Linfócitos T tipo efetores

Th: Linfócitos T

Th1: Linfócitos T auxiliares do tipo 1

Th17: Linfócitos T auxiliares do tipo 17

Th2: Linfócitos T auxiliares do tipo 2

ThCells: Celulas T auxiliares

TLR: *Toll-Like Receptor*

TMF: Transplante de microbiota fecal

TNF- α : Fator de necrose tumoral alpha

TPS: Terapia periodontais de suporte

Treg: Linfócitos T reguladores

UC: Colite Ulcerosa

VDR: Recetor da vitamine D

VHS: Velocidade de sedimentação

I. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) afetam atualmente mais de 6 milhões de pessoas em todo o mundo. A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica do intestino e está, portanto, no centro das pesquisas médicas e científicas, dado o aumento da prevalência desta doença (Elzayat et al., 2023).

A DC pode afetar o trato digestivo da boca até ao ânus, pelo que é necessário que o médico dentista conheça esta patologia e saiba reconhecer os seus sintomas na cavidade oral. A fisiopatologia da DC envolve a suscetibilidade genética, fatores ambientais, o sistema imunológico e a microbiota. A microbiota intestinal forma um ecossistema cujo impacto na fisiologia do hospedeiro está a ser cada vez mais estudado na patogénese das DII. As consequências desta patologia na cavidade oral e dentária são conhecidas, as pesquisas agora focam-se na etiologia plurifatorial e disbiótica da flora bacteriana oral desses pacientes para compreender as perturbações fisiológicas envolvidas na ativação crónica e inapropriada do sistema imunológico. Uma abordagem pluridisciplinar com gastroenterologistas parece ser recomendada para garantir a continuidade dos cuidados a cada paciente (Muhvić-Urek et al., 2016).

A doença periodontal (DP) afeta cerca de 50% da população em Portugal. É uma doença infecciosa, inflamatória e crónica dos tecidos de suporte dos dentes, que pode levar à sua destruição. Resulta de uma microbiota oral disbiótica no sulco gengivo-dentário, criando uma interação sistémica com as defesas imunológicas do hospedeiro que desregula a resposta imunológica do organismo (Curtis et al., 2020).

O objetivo deste trabalho consiste em estudar um eventual vínculo de causalidade entre a doença de Crohn e a doença periodontal através de publicações científicas recentes sobre o estudo e o impacto das microbiotas disbióticas oral e intestinal. Adicionalmente, pretende-se determinar uma relação bidirecional entre estas duas patologias que partilham semelhanças comuns, em que uma inflamação intestinal ou oral crónica pode ter um efeito na outra patologia.

Apresentaremos, num primeiro momento, a doença de Crohn e as suas características disbióticas, seguidas pelas características da doença periodontal, e terminar com a análise dos diferentes estudos científicos que contextualizam estas duas patologias.

II. DESENVOLVIMENTO

A. Doença de Crohn

1. Definição

A doença inflamatória do intestino (DII) é uma inflamação crónica do trato gastrointestinal que engloba diferentes doenças como a doença de Crohn (DC), a colite ulcerosa (UC) ou a retocolite hemorrágica (RCH) (El Hadad et al., 2024).

A UC afeta principalmente o cólon e o reto, caracteriza-se por uma inflamação e ulcerações profundas da mucosa intestinal, resultando em sintomas como diarreia frequente, dores abdominais, hemorragia retal, perda de peso e astenia grave (El Hadad et al., 2024). A RCH afeta principalmente a mucosa do reto até ao cólon sigmoide, sendo o envolvimento mais superficial do que na UC. Caracteriza-se por uma inflamação persistente e extensa da mucosa retal e cólica, resultando em sintomas como diarreia frequente, fezes sanguinolentas, dores abdominais, fadiga e perda de peso (Dray & Marteau, 2007).

A doença de Crohn (DC), descrita pela primeira vez em 1932 por Burrill Bernard Crohn, é uma doença inflamatória crónica multifatorial do intestino que faz parte da família das doenças inflamatórias do intestino (DII). Provoca lesões no trato gastrointestinal: da boca ao ânus, e é acompanhada de manifestações extraintestinais (cutâneas, oculares e articulares). É uma doença caracterizada por surtos agudos inflamatórios e períodos de remissão (Chang, 2020).

As lesões são geralmente heterogêneas dentro do mesmo segmento afetado, com intervalos de mucosa saudável, segmentares e descontínuos (Dray & Marteau, 2007). A doença crónica parece resultar de uma interação complexa entre predisposições genéticas, fatores ambientais e microbiota intestinal modificada, levando a respostas imunológicas inatas e adaptativas desreguladas (Torres et al., 2017).

Neste trabalho, o nosso foco será exclusivamente direcionado para a doença de Crohn.

2. Epidemiologia

2.1. Geografia

Estima-se que 6 milhões de pessoas no mundo sejam afetadas por DII (Elzayat et al., 2023). A DC é mais comum em países industrializados, especialmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A prevalência da DC varia consideravelmente de país para país, sendo mais elevada na Europa (322 casos por 100 000 habitantes na Alemanha) e no Canadá (319 casos por 100 000 habitantes). No entanto, têm sido observadas tendências crescentes ao longo das últimas décadas na América do Sul, África e Ásia. A incidência anual da doença de Crohn é de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

Em Portugal, há 25.000 pacientes diagnosticados (Miguel, 2023). Em 2007, as regiões mais afetadas foram de Lisboa e Porto, onde havia respetivamente 173 e 163 pessoas doentes por 100.000 habitantes (Azevedo et al., 2010).

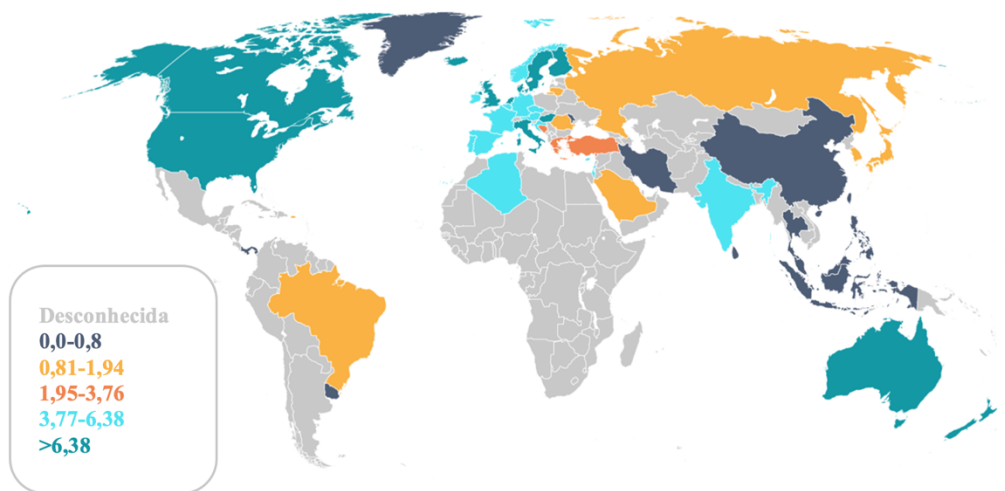


Figura – 1: Incidência mundial da doença de Crohn por 100.000 pessoas de 1990 a 2016, (adaptada de Ng et al., 2017).

2.2. Idade e sexo

Ambos os sexos podem ser afetados por esta doença, com predominância no sexo feminino (62%) sobretudo a partir da adolescência, sugerindo a intervenção de fatores hormonais (Hovde & Moum, 2012). A idade média de aparecimento da DC é de 30 anos, com um pico, mas é diagnosticada entre os 15 e os 30 anos. Também atinge um pico na população idosa (El Hadad et al., 2024).

3. A microbiota intestinal

3.1. Definição

O intestino humano abriga cerca de 100 bilhões de microrganismos diferentes, incluindo bactérias, vírus, fungos, fagos e protozoários, formando a microbiota ou flora microbiana humana (B. Sun et al., 2021). O trato gastrointestinal oferece uma superfície de cerca de 150 a 200m² para estes, onde são encontrados aproximadamente 1000 tipos de bactérias comensais. Estima-se que o genoma das bactérias contenha cerca de 100 vezes mais genes do que o genoma humano. Embora também haja microbiota na cavidade oral, na pele, no esôfago, nos pulmões e na vagina, o número e a diversidade de espécies são menores no estômago e na parte anterior do intestino delgado. A quantidade de bactérias aumenta gradualmente do jejuno até o cólon (Manos, 2022).

A microbiota intestinal em pessoas saudáveis é conhecida por fornecer diversos benefícios à saúde do hospedeiro, relacionados à proteção contra agentes patogênicos, nutrição, metabolismo e sistema imunológico (Elzayat et al., 2023). A microbiota intestinal evolui com o estado fisiológico do indivíduo, e as interações simbióticas entre o hospedeiro e a microbiota são necessárias para manter sua saúde. O microbiota humano desempenha três papéis importantes: nutrição, pois tem a função de transformar o alimento em nutrientes para o hospedeiro, por exemplo, a bactéria *Bifidobacterium* sintetiza as vitaminas K e B. Além disso, a microbiota intestinal também modula a maturação e regulação do sistema imunológico, defendendo o hospedeiro contra agentes patogênicos ao impedir sua colonização por meio das bactérias comensais presentes na flora intestinal (Honda & Littman, 2012).

As bactérias comensais contribuem para a manutenção da integridade da barreira intestinal e da composição ideal da mucosa, evitando a translocação de microrganismos através do epitélio intestinal para a corrente sanguínea. Trata-se, portanto, de bactérias que proporcionam benefícios diretos ao indivíduo sem causar danos. O hospedeiro deve fornecer um ambiente favorável para que essas bactérias se possam multiplicar.

A *Roseburia* produz ácidos gordos de cadeia curta a partir de fibras alimentares fermentáveis para diferenciar os linfócitos T reguladores (Treg) e melhorar a resposta imune inata ativando a produção de peptídeos antimicrobianos. Os *Bacteroidetes* e *Lactobacillus spp.* bloqueiam a via de sinalização dos fatores nucleares potenciadores da cadeia leve kappa de células B ativadas (NFkB), reduzindo os marcadores pró-inflamatórios intestinais (Nishida et al., 2017).

Uma microbiota saudável é diversificada e relativamente estável ao longo da vida de cada indivíduo. Mais de 99% das bactérias intestinais pertencem a quatro famílias principais: *Firmicutes* (20-50%) e *Bacteroidetes* (15-50%), seguidas por *Proteobacteria* (<10%) e *Actinobacteria* (<5%). No entanto, há uma maior variabilidade e diferenças na composição das bactérias menos frequentes. A microbiota é influenciada por diversos fatores, incluindo estilo de vida, medicamentos, dietas ricas em açúcares refinados, doenças, tipos de cirurgia, tabagismo, consumo de álcool, alimentos industrializados pobres em fibras e stress (Caparrós et al., 2021).

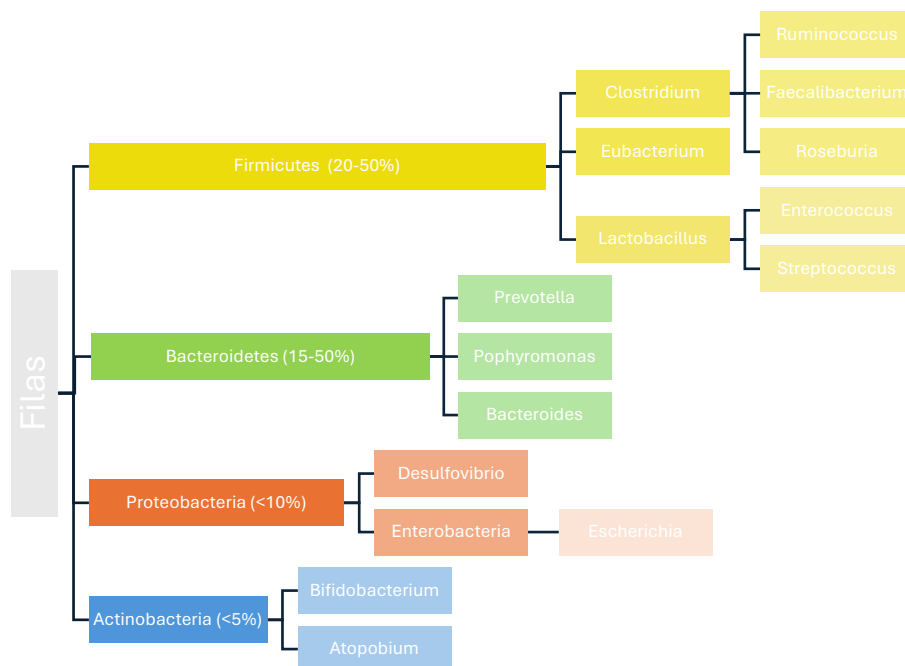


Figura – 2: Filas das famílias das bactérias, (adaptada de Checa-Ros et al., 2021).

As alterações na população microbiana que afetam o equilíbrio entre elas têm sido associadas a vários estados patológicos, como obesidade, inflamação e infecções sistêmicas (Manos, 2022).

3.2. Disbiose

A disbiose define-se como uma alteração desfavorável na composição e função da microbiota intestinal que modifica a interação hospedeiro-microbiota e o sistema imunológico do hospedeiro (Beaumont et al., 2020). Há cada vez mais evidências de que a disbiose da microbiota intestinal está associada a doenças humanas, como as doenças inflamatórias intestinais, a síndrome do intestino irritável, alergias, asma, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (X. Chen et al., 2022). Na doença de Crohn, a microbiota intestinal é caracterizada por dois fatores reconhecidos da dinâmica dessa doença: (i) a redução da diversidade das espécies por uma mudança na composição microbiana: (ii) modificação do gradiente de oxigenação da mucosa, tornando impossível a sobrevivência de bactérias aeróbias. Existe uma redução das bactérias anti-inflamatórias e um aumento das bactérias inflamatórias tornando o muco intestinal mais fino e, em consequência uma diminuição da proteção da mucosa intestinal da invasão de bactérias patogênicas: *Proteobactérias*, *Escherichia coli* (*E.coli*), *Fusobacteria*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* (Hu et al., 2022). As bactérias mais representadas na microbiota intestinal de indivíduos com doença de Crohn são: *Faecalibacterium* e *Ruminococcus*. Juntamente com *Lachnospira*, *Blautia*, *Dorea*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Oscillospira* e *Bilophila* (Rivera-Chávez et al., 2017). A disbiose resulta numa diminuição dos metabólitos derivados da microbiota intestinal, causando assim uma deficiência nutricional para as células epiteliais intestinais. A função da barreira intestinal é totalmente desregulada (Beaumont et al., 2020).

Uma diminuição de *Firmicutes* resulta numa diminuição da fonte de energia no crescimento e na diferenciação das células epiteliais. Uma diminuição das bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta (*Short-Chain Fatty Acid*, SCFA) como *Clostridium* e *Faecalibacterium prausnitzii* leva a uma alteração na diferenciação reguladora dos linfócitos T (LT). O aumento das bactérias mucolíticas: *Ruminococcus gnavs*, *Ruminococcus torques*, resulta numa degradação do muco protetor da barreira epitelial e, portanto, num risco de invasão de bactérias patogênicas. Um aumento das

bactérias sulfato redutoras: *Desulfovibrio*, leva a um aumento dos danos às células epiteliais e à indução da inflamação. O aumento das bactérias patogênicas resulta na adesão de *E. coli* invasiva e, portanto, numa alteração da permeabilidade intestinal. *E. coli* promove a diferenciação de linfócitos T auxiliares 17 (Th17) e desencadeia a liberação do fator do necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória (Nishida et al., 2017).

A homeostase intestinal é ameaçada quando as bactérias comensais estão desequilibradas (ver fig 3). A proteção pelo sistema imunitário diminui, os efeitos pró-inflamatórios instalam-se e o corpo entra então num estado de stress inflamatório. A mucosa intestinal fica exposta a uma variedade de antígenos provenientes tanto dos alimentos como da flora bacteriana residente, e o lúmen intestinal serve como via de entrada para microrganismos patogênicos, podendo assim causar danos aos tecidos (Beaumont et al., 2020).

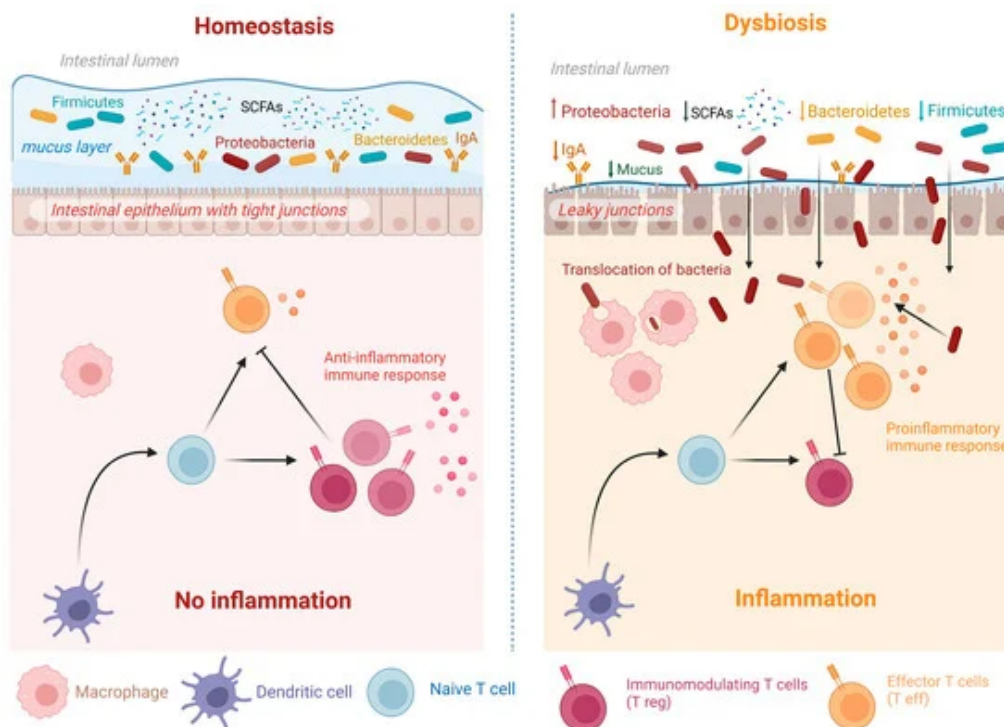


Figura – 3: Esquema diferenciando a homeostase e a disbiose intestinal.

Na homeostase, o epitélio é saudável e as junções de oclusão estão intactas, a inflamação é regulada pela ação das células T reguladoras (Treg) que neutralizam o efeito das células T pró-inflamatórias (células Teff). Na disbiose, a camada de muco diminui, as junções de oclusão são danificadas, tornando-se permeáveis às bactérias que interagem com as células imunológicas e induzem a inflamação, (Elzayat et al., 2023).

4. A microbiota oral

A boca e o aparelho digestivo são dois ecossistemas interconectados que abrigam comunidades microbianas complexas envolvidas no desenvolvimento da DC. Uma diminuição na diversidade e abundância das espécies bacterianas benéficas, juntamente com a colonização por patógenos oportunistas, pode desencadear uma inflamação intestinal. Alguns desses agentes patogênicos podem originar-se da cavidade oral, especialmente em pacientes com problemas oral-dentários como a periodontite, que detalharemos na terceira parte deste trabalho.

É digno de nota que a microbiota oral é classificada logo após a microbiota intestinal em termos de número de espécies, apresentando uma grande diversidade e complexidade na comunidade microbiana. Com mais de 700 espécies, o microbiota complexo da boca desempenha um papel crucial na saúde oral e geral do indivíduo (Elzayat et al., 2023). As microbiotas oral e intestinal abrigam a maior parte da biodiversidade microbiana do microbiota humano, embora suas composições sejam consideravelmente diferentes. Os organismos predominantes na cavidade oral são principalmente bactérias facultativas de fermentação de açúcares, como *Streptococcus* e *Actinomyces* (B. Sun et al., 2021).

A microbiota oral apresenta uma variabilidade inter-individual menos acentuada do que a microbiota intestinal. Essa variabilidade aumentada observada nas microbiotas intestinais parece estar associada a uma influência mais marcante dependente de variáveis como a nutrição e o uso de antibióticos, enquanto a microbiota oral parece ser mais resiliente diante de desafios semelhantes (Elzayat et al., 2023).

A microbiota oral pode migrar da boca para os intestinos, levando a uma perturbação no equilíbrio microbiano e inflamação. Outros autores sugerem que a inflamação intestinal pode levar a uma perturbação na microbiota oral, tornando-se assim um possível biomarcador para DII (Elzayat et al., 2023; B. Sun et al., 2021). As bactérias presentes na boca podem aceder o sistema digestivo por meio de diferentes formas, via a deglutição, aspiração ou translocação, o que pode influenciar potencialmente o ecossistema microbiano intestinal. Existem diferenças significativas na microbiota salivar entre pacientes com DC e indivíduos saudáveis. A abundância relativa de *Bacteroidetes* é maior, enquanto a de *Proteobacteria* é menor na saliva de pacientes com doença de Crohn em comparação com os indivíduos saudáveis (X. Chen et al., 2022; Elzayat et al., 2023).

5. Fisiopatologia

A etiologia da DC não é totalmente elucidada, sendo uma patologia multifatorial complexa. Fatores genéticos, ambientais, epiteliais, imunológicos e microbianos estão envolvidos no desenvolvimento dessa doença. Esses fatores contribuem para a perda da função de barreira da mucosa intestinal, provocando a entrada de micro-organismos e desencadeando uma resposta inflamatória excessiva e crônica por estimulação do sistema imunitário (Kökten et al., 2016). Assim, a fisiopatologia da DC é dependente de uma combinação de fatores endógenos (genéticos, celulares, imunitários e microbianos) e de fatores exógenos ambientais que resultam numa alteração da permeabilidade da barreira intestinal e uma resposta imune local, induzindo uma inflamação que geralmente afeta o íleo e o cólon (Hugot & Viala, 2015).

É amplamente aceite que as DII, como a DC, resultam de uma atividade imunológica perturbada e exacerbada em relação aos micro-organismos comensais do intestino. Embora a microbiota intestinal seja alterada na DII, o seu papel primário ou secundário ainda está sujeito a debate. Assim, a DC é influenciada tanto pela genética quanto por anomalias na resposta imunológica inata e adaptativa e por uma disbiose intestinal, ou seja, uma modificação na composição da microbiota intestinal (Matricon, 2010).

5.1. Genética

5.1.1. Anamnese

Um estudo realizado em Marrocos em 2017 destacou a existência de uma anamnese familiar positiva: de fato, 8 a 10% dos pacientes com DC têm um ou mais parentes afetados pela DC (Tamzaourte et al., 2017).

Outro estudo realizado em Copenhaga em 1991 (Orholm et al., 1991) mostrou que o risco familiar de desenvolver doença de Crohn ou colite ulcerativa (UC) é 10 vezes maior do que na população em geral quando um membro da família de primeiro grau é afetado por DII. As taxas de concordância genética em relação à prevalência da doença em gémeos monozigóticos e dizigóticos chegam até 50% e 10% na DC, enquanto na UC,

atingem 15% e 4% respectivamente, o que sugere uma hereditariedade menor na UC do que na DC (Orholm et al., 2000).

5.1.2. Gene *NOD2/CARD15*

Existe um fator de predisposição genética: o gene *NOD2* que codifica para a proteína *NOD2* (*Nucleotide-binding ligomerization domain-containing protein 2*) também chamada *CARD15* (*Caspase recruitment domain-containing protein 15*) ou *IBD1* (*Inflammatory bowel disease protein 1*), localizado no cromossoma humano 16q12 apresenta mutações associadas a DC. A proteína *NOD2* é essencial para resposta imunológica do corpo, participando assim ao reconhecimento e da resposta do hospedeiro às bactérias. A comunidade bacteriana torna-se desregulada na presença dessa alteração (Tamzaourte et al., 2017).

A perda da função de proteção devido a esta mutação está associada à DC ileal por deficiência do seu epitélio que perde a capacidade de eliminar as bactérias patogênicas. O gene *NOD2* é expresso em grande quantidade nas células de Paneth do íleo e nas células epiteliais do intestino, da cavidade oral e dos pulmões, regulando a comunidade microbiótica intestinal pela secreção de compostos antibacterianos (Kuenzig et al., 2017).

A expressão do gene *NOD2* é induzida por componentes bacterianos, os lipopolissacarídeos (LPS), ácidos gordos de cadeia curta (por exemplo, butirato), vitamina D, hormonas e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α). O gene *NOD2* reconhece um constituinte do peptidoglicano da parede bacteriana, o Muramyl Dipeptide (MDP), e estimula a produção de citocinas, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos na luz intestinal, estabelecendo assim uma estratégia defensiva para proteger o hospedeiro contra infecções bacterianas oportunistas e regular a colonização da microbiota (Heerasing & Kennedy, 2017).

Estudos mostraram que as mutações do gene *NOD2* estão associadas à DC na população judaica europeia e asquenaze, mas essa associação não foi observada em pacientes com DC de origem asiática, sugerindo assim que o ambiente genético e étnico influencia a prevalência da DC por mutação do *NOD2* (Sidiq et al., 2016).

Uma mutação no gene *NOD2* leva a uma perda funcional da proteína, resultando numa diminuição da resposta imunológica inata e adaptativa. As consequências dessa mutação incluem uma alteração na função da barreira intestinal que favorece a invasão

de agentes patogénicos na mucosa, um aumento na apresentação de antígenos dentro da mucosa, resultando numa ativação aguda dos linfócitos auxiliares tipo 1 (Th1), e um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Como resultado, a resposta imunológica inicialmente não específica torna-se crónica devido a uma estimulação constante por antígenos microbianos comensais (Caparrós et al., 2021).

5.2. Imunidade

5.2.1. Barreira intestinal

A barreira intestinal é a primeira linha de defesa para proteger o organismo contra ameaças bacterianas patogénicas. É composta por um biofilme bacteriano, uma camada de muco e o epitélio intestinal, onde residem as células imunes responsáveis pela defesa. Além disso, um bom equilíbrio entre as bactérias comensais e o sistema imunológico intestinal é necessário para regular a homeostase da barreira intestinal (Y. Chen et al., 2021). A mucosa apresenta um sistema imunológico complexo capaz de responder a agentes patogénicos enquanto mantém uma tolerância ou supressão ativa contra antígenos não patogénicos. Essa tolerância é crucial para manter a homeostase intestinal e refere-se ao estado de hipo-reatividade ativa em relação a antígenos alimentares, bactérias comensais e substâncias ingeridas, por meio de um conjunto de mecanismos que evoluíram para lidar com agentes externos inofensivos aos quais o sistema imunológico é exposto. As junções de oclusão das células epiteliais intestinais garantem a coesão e a estanquidade da mucosa intestinal para garantir a sua proteção. Nas DII as proteínas que formam essas junções de oclusão, como a ocludina, as caderinas e as cateninas, são alteradas e reduzidas (Beaumont et al., 2020; Bueno, 2010).

5.2.2. Imunidade inata

A imunidade inata é uma imunidade natural, presente à nascença, e não adquirida após a exposição a um agente patogénico, como na imunidade adquirida. A imunidade inata não memoriza a exposição a agentes patogénicos e, portanto, não retém em memória os antígenos produzidos contra o agente exógeno para protegê-lo contra uma nova infeção. O epitélio intestinal é composto por células-tronco intestinais, células dendríticas, células de Paneth, células caliciformes, macrófagos, granulócitos neutrófilos

que apresentam antígenos ao sistema imunológico inato para induzir uma resposta imunológica (Y. Chen et al., 2021).

As células caliciformes produzem muco e criam uma primeira barreira física. As células de Paneth secretam peptídeos antimicrobianos para limitar o crescimento e a invasão bacteriana, e estão localizadas nas junções estreitas do epitélio intestinal. Elas secretam defensinas alfa, que são expressas pelo gene *NOD2*. As células epiteliais e as células da imunidade inata, como células dendríticas ou macrófagos, são capazes de identificar componentes bacterianos patogênicos por meio de seus recetores (*pattern recognition receptor*, PRR), aos peptídeos bacterianos de membrana (PRR), ou outros recetores como o recetor tipo Toll (*toll-like receptor*, TLR) e recetores intracelulares NOD2/CARD 15. Esses recetores reconhecem padrões associados a patógenos PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Isso resulta em uma cascata de sinalização e ativação de fatores nucleares NFκB com transcrição gênica e produção de mediadores pró-inflamatórios (Rogler, 2007).

A diminuição das defesas iniciais da mucosa intestinal na DC (imunidade inata) contribui ao aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal, favorecendo assim as interações entre as bactérias da flora comensal e o sistema imunológico. Essas interações vão iniciar respostas inflamatórias rápidas devido à secreção alterada de citocinas e quimiocinas e vão desencadear a resposta imunológica adaptativa da mucosa (Beaumont et al., 2020).

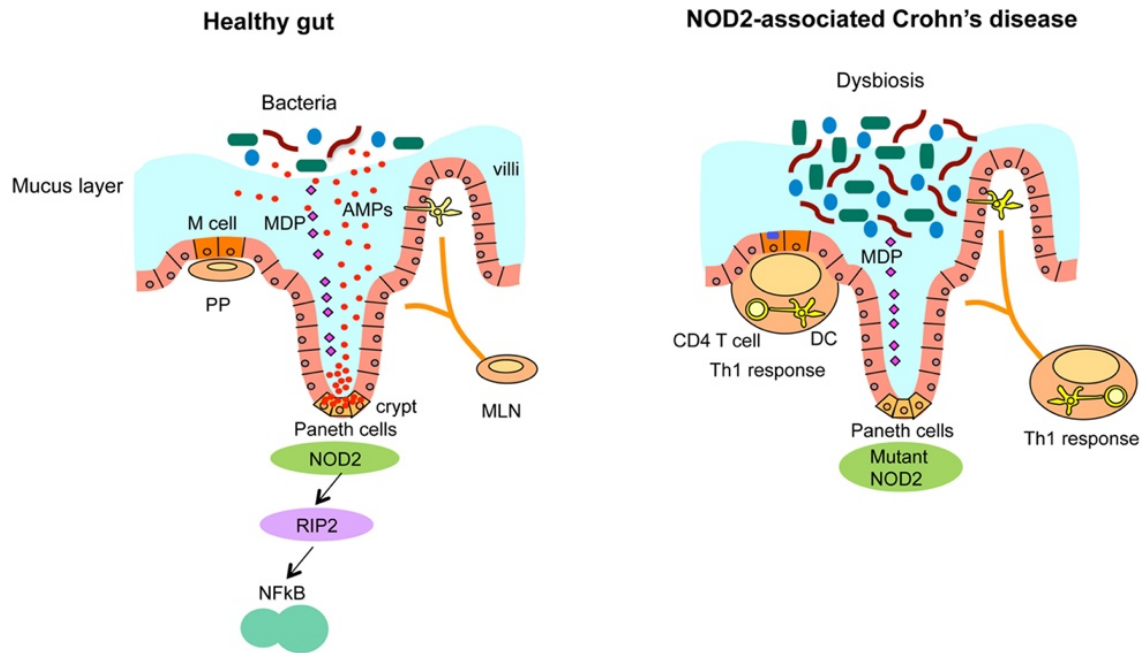


Figura – 4: Comparação dos mecanismos de defesa imunológicos relacionados à mutação do gene *NOD2* no caso da doença de Crohn, resultando numa disbiose causada por uma função alterada das células de Paneth.

No esquema da esquerda, no caso de uma microbiota saudável, *NOD2* vai detectar o MDP da bactéria e ativar NF-κB através do receptor (RIP2). As células de Paneth serão então ativadas por NF-κB para libertar compostos antibacterianos. No esquema da direita, com o gene *NOD2* mutado, a via de ativação das células de Paneth está deficiente, resultando assim numa diminuição da proteção imunológica antibacteriana que vai estimular uma inflamação crônica induzida pela resposta imunológica Th1, (adaptada de Sidiq et al., 2016).

5.2.3. Imunidade adquirida

A imunidade adquirida (humoral e celular) desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença de Crohn. A imunidade humoral é garantida pelos anticorpos, sintetizados pelos linfócitos B, produzidos na medula óssea que mantêm uma memória através de sua transformação em plasmócitos, chamados de células de memória (Berthelot et al., 2013).

A imunidade celular é assegurada pelos linfócitos T, que entram em contato com o antígeno. Uma primeira apresentação dos antígenos é feita pelas células dendríticas (imunidade inata). Os linfócitos T apresentam os antígenos aos linfócitos T auxiliares CD4+ (*T helper cells*, ThCells) e CD8+, promovendo sua diferenciação em linfócitos T reguladores (Trég), garantindo assim a tolerância em relação à flora comensal.

Em caso de infecção, os linfócitos T auxiliares favorecem a diferenciação dos linfócitos T efetores (defendem contra os agentes patogénicos) Th1, Th2, Th17, iniciando

uma inflamação local produzindo citocinas pró-inflamatórias (IL1, IL6, IL8, IL12 e TNF- α), desencadeando assim uma inflamação no intestino e uma diminuição na produção de células Trég (limitam a expansão e a superatividade dos linfócitos T efetores CD4). Essa deficiência das células Trég contribui para o desenvolvimento de uma resposta imune contra as bactérias comensais que são basicamente toleradas pelo sistema imunológico, perpetuando assim a inflamação que se torna crônica. Quando a DII está ativa, existe um desequilíbrio entre o número de linfócitos T efetores (Th) e linfócitos T reguladores (Trég) (Gomez-Bris et al., 2023).

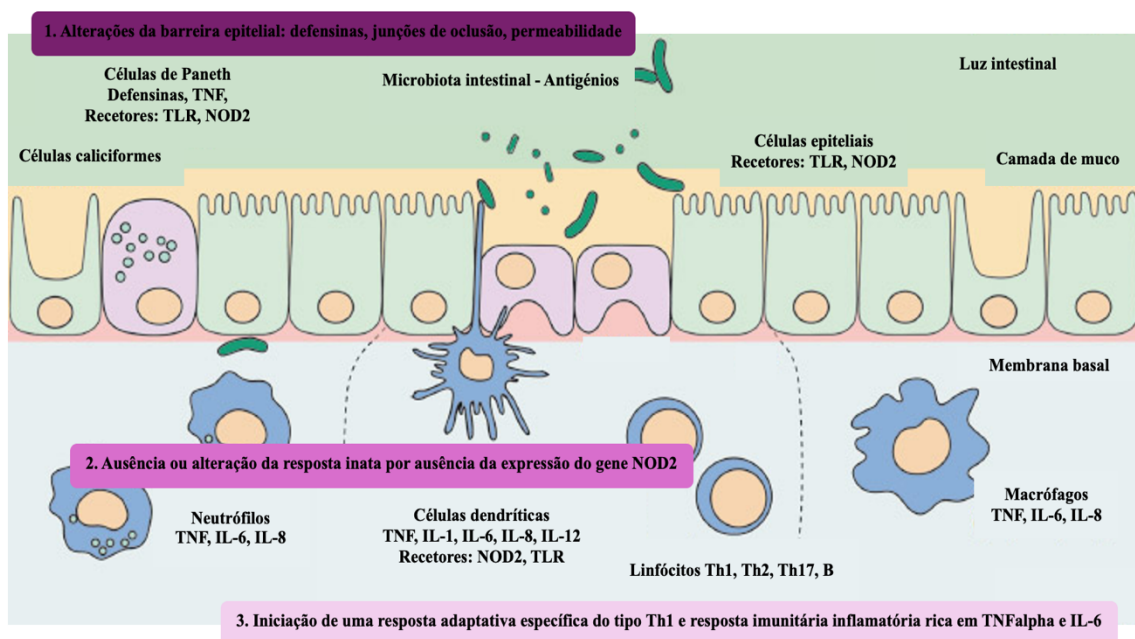


Figura – 5: Mecanismos de defesa da barreira epitelial intestinal e alterações imunológicas na Doença de Crohn.

A invasão da mucosa é prevenida por defesas físicas (camada de muco secretada pelas células caliciformes, barreira celular formada pelas células epiteliais) e pelas células imunológicas do epitélio (células de Paneth). O reconhecimento dos elementos bacterianos patogênicos é feito pelos receptores TLR e NOD2. A reação inflamatória envolve a ativação do sistema imunológico (linfócitos e células dendríticas). Os mediadores são as citocinas (TNF, IL) secretadas por esses diferentes atores celulares (adaptada de Matricon et al., 2010).

A DC é caracterizada por uma ativação excessiva das células dendríticas nos locais inflamatórios da mucosa. O excesso de interações entre as bactérias e o sistema imunológico leva à perda de tolerância em relação à flora comensal (Hart et al., 2005).

5.2.4. Imunopatologia

A defesa imunológica contra os micróbios intestinais falha em dois níveis nas DII: a barreira mucosa epitelial está enfraquecida (hiperpermeabilidade intestinal) e as respostas imunes inata e adquirida do hospedeiro estão alteradas. Na mucosa intestinal de pacientes com DII, as proporções das diferentes populações bacterianas são modificadas (disbiose). Portanto, a disbiose torna-se um elemento determinante na imunopatogénese das DII, causando um desequilíbrio na regulação dos micróbios da flora comensal pelas defesas imunológicas do hospedeiro no nível da fronteira mucosa. A disbiose promove a proliferação de bactérias patogénicas invasivas e a translocação bacteriana através da barreira da mucosa intestinal. Esses dois fenómenos dependem da alteração da permeabilidade da barreira epitelial, que é o pré-requisito para a ativação da resposta imunológica da mucosa, conhecida como inflamatória, que persistirá por um longo período e se tornará crónica (Y. Chen et al., 2021).

6. Fatores de riscos

6.1. Tabaco

O tabagismo e o consumo de álcool são os principais fatores de morte prematura no mundo relacionados a doenças. O tabagismo, em suma, é um fator de risco para muitas doenças gastrointestinais, como cancro de esófago, cancro hepático e doença de Crohn. No entanto, para a colite ulcerativa, observa-se uma diminuição do risco em pacientes fumadores. Estima-se que os fumadores têm até duas vezes mais risco de desenvolver DC do que os não fumadores (OR = 1,8 - 2) (Mahid et al., 2006).

Estudos relataram uma diferença significativa também na progressão da DC entre fumadores e não fumadores. De facto, há um aumento de 56 a 85% nos surtos de atividade da doença, um aumento de 54 a 68% na necessidade da primeira cirurgia terapêutica, um aumento de quase duas vezes na recorrência clínica da atividade da doença após a cirurgia terapêutica, e um aumento de duas vezes ou mais nas taxas de segunda cirurgia para os fumadores (To et al., 2016).

O tabagismo na DC continua um fator de risco potencialmente modificável na vida diária do paciente fumador. O tabaco altera a microbiota intestinal e modifica a epigenética da expressão de proteínas da mucosa intestinal, resultando em uma inflamação anormal desta. A nicotina inibe a resposta imune inata e adaptativa, revelando-se imunossupressora. Estudos mostraram que o fumo do cigarro diminui a expressão de mRNA do gene NOD2 nas células epiteliais do intestino (Heerasing & Kennedy, 2017). Também aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias enquanto diminui os níveis de citocinas anti-inflamatórias do sistema imunológico (Arnson et al., 2010).

6.2. Álcool

É difícil determinar a causalidade da associação entre o álcool e a DC, ou entre o tabaco e a DC, pois frequentemente os comportamentos de consumo de álcool e tabaco estão associados. Atualmente, é difícil estabelecer uma correlação entre o consumo de álcool e o tabagismo como fatores de risco comuns para as DII, pois esses dois fatores estão correlacionados fenotipicamente e geneticamente (Roerecke et al., 2019).

6.3. O estilo de vida moderno

Vários fatores, levando em conta o estilo de vida moderno, nomeadamente nas sociedades urbanizadas, como o trabalho sedentário, o stress e a saúde mental, podem modificar o risco de desenvolvimento das DII e ter um impacto na história clínica da doença inflamatória, de facto, a meta-análise de Soon et al. (2012) mostra que viver em ambientes urbanos pode aumentar o risco de desenvolver a DC, (OR = 1,42 (IC 95%) 1,26-1,60) (Soon et al., 2012).

Na América do Norte e na Europa países muito industrializados e urbanizados a taxa de incidência das DII está mais elevada (Elzayat et al., 2023). Mas também existem outras três hipóteses sobre o aumento do risco de desenvolver DC em um estilo de vida moderno e urbano: a hipótese da higiene, ou seja, a falta durante a infância da exposição a agentes patogênicos entéricos, a exposição ao tabagismo passivo e a poluição do ar (Piovani et al., 2019).

6.4. Hipótese da Higiene e condições de vida

A "hipótese da higiene" é uma proposta feita por Starchan et al. (1989), que encontrou uma associação inversa entre o número de crianças/irmãos e o risco de rinite alérgica e eczema (Pfefferle et al., 2021). Posteriormente, pesquisas foram realizadas para encontrar tais associações com doenças mediadas pelo sistema imunitário. Condições de vida na infância, viver próximo a animais de fazenda ou de estimação, compartilhar a cama e ter dois irmãos ou mais são fatores protetores na DC, enquanto a vida urbana é um fator negativo que afeta o desenvolvimento da DC (Piovani et al., 2019).

A falta de exposição a estímulos antigénicos infecciosos na infância reduz a diversidade da microbiota, favorecendo a resposta imunológica mediada por células T auxiliares do tipo 2 (Th2) (pró-inflamatória) em oposição à resposta mediada por células T auxiliares do tipo 1 (Th1) dominante em ambientes de baixa higiene. A exposição materna em fazendas está associada à colonização bacteriana por *Acinetobacter lwoffii* e *Lactococcus lactis*, resultando em uma resposta imunológica mediada por Th1, e a exposição à poeira doméstica com cães está associada a uma colonização enriquecida por *Lactobacillus johnsonii*, resultando em uma redução de citocinas mediadas por Th2 (Cholapranee & Ananthakrishnan, 2016).

6.5. Atividade física

A prática regular de atividade física protege contra sintomas graves da DC. De facto, a atividade física é capaz de diminuir a autofagia defeituosa na DC e reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias (Packer & Hoffman-Goetz, 2012). Uma atividade física está associada a uma redução de 37% no risco de desenvolver DC em comparação com uma atividade mais baixa (Q. Wang et al., 2016).

Além disso, ela diminui o risco de surtos e a fadiga associada em pacientes. Foi observado que um nível mais elevado de exercício está associado a uma redução de 24 a 32% no risco de recaída sintomática em 6 meses em pacientes em remissão (Rozich et al., 2020).

6.6. Obesidade

A obesidade é um fator de risco para as DII, aumentando o risco de recorrência. Está associada à ansiedade, depressão, fadiga crônica e dores mais intensas. A obesidade tem impacto na farmacocinética dos medicamentos, aumentando assim o risco de falha terapêutica. Entre 15 e 40% dos pacientes adultos com DII são obesos (Rozich et al., 2020).

6.7. Stress

O stress é definido como uma ameaça à estabilidade homeostática na vida e no corpo do indivíduo. A resposta fisiológica e emocional de um indivíduo a um estímulo stressante pode afetar sua resposta imunológica. 60% dos americanos relatam ter stress crônico. O stress impacta negativamente o sistema gastrointestinal, aumentando a permeabilidade intestinal (Rozich et al., 2020).

Na população em geral e nos domínios financeiro, profissional e familiar, os pacientes com DII têm uma prevalência aumentada de "stress percebido". Estudos prospectivos de coorte demonstram que o stress percebido agudo ao longo de um período de 3 a 6 meses está associado a um aumento significativo de surtos sintomáticos. Existe uma relação bidirecional entre o stress e as DII (Bernstein et al., 2010).

6.8. Amamentação

O leite materno surge como um fator protetor contra o desenvolvimento da DC durante a infância exercendo uma influência significativa sobre a microbiota intestinal, com uma maior presença de *Firmicutes* e *Actinobactérias* em comparação com bebês alimentados com fórmulas infantis HMO (Oligossacarídeos do Leite Humano), que apresentam uma maior presença de *Peptostreptococcus* e *Clostridium difficile*, predispondo às doenças mediadas pelo sistema imunológico. A relação de proteção é maior na população asiática do que na população caucasiana. A redução do risco é mais significativa se a amamentação durar pelo menos 12 meses em comparação com 3 ou 6 meses (Xu et al., 2017).

A meta-análise de Klement et al. (2004) mostrou que a amamentação impediu o desenvolvimento da DC, (OR= 0,71 (IC 95%): 0,59-0,85). Exposições mais longas à amamentação (mais de doze meses) estão associadas a uma diminuição do risco. O efeito protetor do leite materno é mais significativo na população asiática do que nas populações brancas, (OR= 0,31 VS 0,78). Este efeito protetor pode ser devido à melhoria do desenvolvimento da imunidade inata da mucosa intestinal pela interação com a microbiota. A ausência de amamentação com leite materno mostra colonização por *Clostridium difficile* (Klement et al., 2004).

6.9. Contraceptivos orais

No Reino Unido, cerca de 26% das mulheres em idade fértil utilizam alguma forma de contraceção hormonal, sendo as pílulas contraceptivas combinadas (COCP) o método mais comum, libertando tanto estrogénio quanto progestagénio. Estudos demonstraram que o uso de contraceptivos orais contendo hormonas exógenas estrogénicas está associado a um risco de desenvolvimento de DC (OR= 1,60 (IC 95%): 1,41-1,82), embora o mecanismo biológico preciso permaneça desconhecido. Em mulheres, o uso prévio ou atual de contraceptivos orais também foi associado ao desenvolvimento da DII (OR= 2,17 (IC 95%): 1,70-2,77; P <0,001) (Narula et al., 2023).

Várias teorias são avançadas, relacionadas com o impacto do estrogénio exógeno na imuno-modulação, função de barreira intestinal e microbiota. O estrogénio inibe citocinas mediadas por Th1 e estimula aquelas mediadas por Th2, também está implicado na patogénese de várias condições inflamatórias Th2. O estrogénio oral altera a permeabilidade intestinal e, portanto, a flora intestinal, favorecendo doenças gastrointestinais em pessoas geneticamente predispostas. As pílulas com progesterona não têm impacto na DC (Khalili, 2016).

Os benefícios dos métodos contraceptivos superam em muito o risco de contrair uma DII, no entanto, essas conclusões devem ser úteis para mulheres que desejam contraceção e têm antecedentes familiares de DII (Pasvol et al., 2022).

6.10. Alimentação

A alimentação é considerada na DC como um potencial fator patogénico externo, especialmente em relação aos hábitos alimentares ocidentais e industriais. Um consumo elevado de fibras pode diminuir o risco de DC, mas um consumo elevado de sacarose pode aumentá-lo. De acordo com a meta-análise de Zeng et al. (2017), nenhum estudo mostra uma associação real e significativa para um incremento de 10g/dia de consumo de hidratos de carbono, gorduras ou proteínas. O consumo de sacarose para um incremento de 10g/dia está significativamente relacionado ao risco de desenvolver DC. Mas, o consumo de fibras na ordem dos 10g/dia sugere um papel protetor no desenvolvimento da DC, molda a composição da microbiota intestinal e sua permeabilidade intestinal. O consumo de frutas representa um fator protetor contra a DC (Zeng et al., 2017). O consumo de vegetais reduz o risco de DC por um incremento de 10g/dia, uma vez que os seus componentes afetam a translocação de agentes patogénicos através da mucosa intestinal e os flavonoides influenciam a manutenção da função protetora da barreira intestinal (Zeng et al., 2017).

A meta-análise de Ge et al. (2015), mostra que o padrão alimentar de consumo diário de carne em doentes, em comparação com aqueles que raramente comem carne, apresenta um risco mais elevado de DII, RR (IC 95%): 1,15-1,95 (Ge et al., 2015).

6.11. Apendicectomia

O apêndice desempenha um papel crucial no sistema imunológico, tanto na saúde quanto na doença (Zhang et al., 2023). A remoção do apêndice pode afetar o equilíbrio microbiano e a imunidade, influenciando o surgimento de uma DII. Estudos mostraram que o risco de desenvolver DC após a remoção do apêndice é significativo e persiste por 5 anos após a cirurgia (Zhang et al., 2023).

Um estudo caso-controle foi realizado em pacientes chineses para examinar a relação entre a apendicectomia antes do diagnóstico da doença de Crohn e o aparecimento dela. Os resultados mostraram uma frequência significativamente maior de apendicectomias realizadas antes do diagnóstico da DC em comparação com o grupo controle. No entanto, a taxa diminuiu à medida que aumenta o tempo após a cirurgia (D. Chen et al., 2019).

6.12. Amigdalectomia

Existe uma correlação entre a operação de amigdalectomia e a DC (OR= 1,37 (IC 95%): 1,16-1,62). De acordo com uma meta-análise de Sun et al. (2016), a amigdalectomia sugere um risco elevado associado ao desenvolvimento de DC. As amígdalas estão localizadas no início das vias gastrointestinais, sendo a primeira barreira imunitária associada à mucosa. Antígenos, vírus e bactérias externas entram em contato primeiro com este órgão imunológico. A amigdalectomia pode modificar a flora intestinal através da influência da alteração pela invasão bacteriana externa (W. Sun et al., 2016).

6.13. Exposição aos antibióticos

O uso regular de antibióticos pode causar uma série de reações capazes de perturbar o equilíbrio da flora intestinal. Durante a infância, há um período crucial para o desenvolvimento das funções metabólicas e a maturação do sistema imunológico. A alteração da microbiota intestinal devido à administração de antibióticos, e pode ter consequências graves e significativas no desenvolvimento de várias condições gastrointestinais. Uma revisão sistemática revela uma correlação significativa entre pacientes recém-diagnosticados com DC e sua exposição a antibióticos durante a infância, esta análise baseada em 12 estudos e envolvendo 630.319 pacientes, (OR= 1,52: (1,23-1,87), $p < 0,00001$ (Dar et al., 2023).

Quando os antibióticos perturbam o equilíbrio do ecossistema intestinal, os níveis de bactérias protetoras da microbiota, como *Faecalibacterium praunistzii*, diminuem ou estão ausentes. Essa diminuição resulta na perda do efeito anti-inflamatório, combinada com a exposição a outros fatores imunogênicos, epigenéticos e metabólicos, pode levar a um disfuncionamento da barreira intestinal, um desequilíbrio negativo das populações bacterianas e uma perda da homeostase imunológica intestinal (Pittayanon et al., 2020).

6.14. Infecção por *Helicobacter Pylori*

Helicobacter pylori (H. pylori) é uma bactéria que se desenvolve no estômago, causando gastrite crônica. Essa infecção é adquirida desde o início da infância e persiste ao longo da vida, geralmente sem sintomas na maioria dos indivíduos. Dados recentes

sugerem até mesmo um possível efeito protetor da presença de *H. pylori* contra o desenvolvimento de algumas doenças autoimunes, como a asma (Sonnenberg, 2013).

Pesquisas de laboratório também mostram que *H. pylori* parece influenciar o sistema imunológico, aumentando a expressão de Foxp3 na mucosa gástrica (um marcador de células T reguladoras) e modifica as respostas inflamatórias do tipo Th1/Th17 do hospedeiro. Além disso, observa-se que as doenças inflamatórias intestinais são mais comuns em regiões onde a colonização por *H. pylori* é menos frequente, como nos Estados Unidos. O aumento da incidência de DII em áreas onde *H. pylori* era anteriormente endêmico coincide com a introdução generalizada de tratamentos anti-*H. pylori* para úlceras gástricas. A meta-análise de Luther et al. (2010) conclui que a infecção por *H. pylori* proporciona um efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças autoimunes (RR = 0,64 (IC 95%): 0,54 a 0,75, 27,1%) dos pacientes com DII apresentam sinais de infecção contra 40,9% dos pacientes do grupo controle saudável (Luther et al., 2010).

6.15. Parto por cesariana

Estudos sugerem uma associação entre o modo de parto do recém-nascido e o desenvolvimento da DC, mas não de outras doenças gastrointestinais (Hellsing et al., 2022). De facto, a cesariana pode estar associada ao desenvolvimento desta condição. A cesariana é um fator mais importante para o desenvolvimento da DC em meninos do que em meninas. A taxa de parto por cesariana em pacientes com DII é semelhante à da população em geral (Andersen et al., 2013).

6.16. Carência em vitamina D

A vitamina D desempenha um papel em várias doenças autoimunes e na diferenciação celular (Del Pinto et al., 2015). No contexto de doenças imunológicas crônicas, as consequências da deficiência de vitamina D no trato gastrointestinal incluem: uma redução na eliminação bacteriana do cólon, uma expressão reduzida de junções de oclusão no epitélio intestinal e uma inflamação aumentada induzida por Th1 no intestino. Na meta-análise de Del Pinto et al. (2015), os pacientes com DII são em 64% deficientes em vitamina D em comparação com os controles, (OR= 1,64 (IC 95%): 1,30-2,08).

A deficiência de vitamina D no contexto de uma DII pode ser explicada pela má absorção intestinal devido à inflamação intestinal ou à ressecção cirúrgica, ou pela redução das atividades ao ar livre devido aos sintomas incômodos relacionados à DII. O papel da vitamina D no sistema imunológico intestinal é essencial, pois participa na inibição de vias pró-inflamatórias, modula a autofagia celular e diminui o stress oxidativo, melhorando a qualidade da expressão de junções estreitas intestinais e reduzindo a permeabilidade da mucosa (Del Pinto et al., 2015).

Todos os fatores de riscos implicados na doença de Crohn são resumidos na figura 6, (adaptada de Piovani et al., 2019).

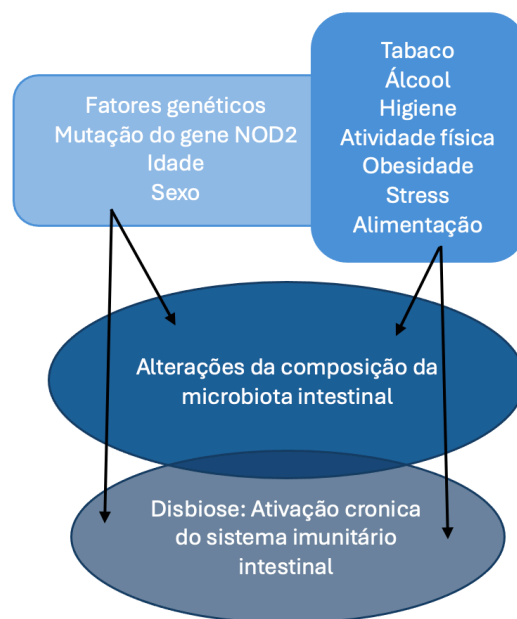


Figura – 6: Fatores de riscos possíveis na Doença de Crohn, (adaptada de Piovani et al., 2019).

7. Diagnóstico

O diagnóstico positivo corresponde à história da doença e dos primeiros sintomas e sinais clínicos. A confirma o do diagnóstico exigirá vários exames biológicos, radiológicos e histológicos, mas podem passar vários meses até que o diagnóstico final seja confirmado. O diagnóstico é definido durante os períodos de exacerba o da doença, e os exames complementares ajudam a orientar o diagnóstico e a avaliar a gravidade e a extensão das lesões (Torres et al., 2017).

7.1. Exame clínico

O exame clínico baseia-se em dois princípios: uma anamnese detalhada do paciente e o exame físico do mesmo (Claytor et al., 2023; Dray & Marteau, 2007):

- Anamnese: questões sobre o surgimento dos sintomas, viagens recentes, intolerâncias alimentares, medicamentos, tabagismo, histórico familiar, histórico de uso de contraceptivos orais.
- Exame físico: palpação, auscultação intra e extra oral, percussão, medição da pressão arterial, temperatura, peso, altura, cálculo do IMC.

7.2. Sinais clínicos

7.2.1. Sintomas gerais

Os sintomas gerais da DC podem incluir uma anemia inexplicável, desmaios frequentes, astenia, febre, náusea, vômitos, perda de peso, retardo no crescimento em crianças (Claytor et al., 2023; Dray & Marteau, 2007).

7.2.2. Sintomas digestivos

Os sintomas digestivos podem ser progressivos ou surgir de forma súbita, com ou sem fases de melhora espontânea. O quadro clínico e as dores abdominais variam em intensidade e localização conforme a parte afetada do trato digestivo (Claytor et al., 2023; Dray & Marteau, 2007; Torres et al., 2017):

- Diarreia crônica não sanguinolenta por mais de 6 semanas, às vezes acompanhada de muco,
- Dores abdominais,
- Sangramento retal, presença de sangue nas fezes,
- Úlceras, abscessos e/ou fístulas perianais,
- Presença de massas abdominais.

7.2.3. Manifestais orais

As manifestações podem ocorrer de forma isolada ou em conjunto com os sintomas gastrointestinais da doença (Pecci-Lloret et al., 2023):

- Aftose oral durante os surtos (sintoma mais comum),
- Edema labial,
- Edema da mucosa oral,
- Úlceras lineares,
- Problemas periodontais,
- Queilite angular.

7.2.4. Manifestais extraintestinais

As manifestações extraintestinais da DC podem incluir uma variedade de sintomas e condições que afetam órgãos e sistemas fora do trato gastrointestinal (Deepak et al., 2017):

- Artropatias: Incluindo artrite ou artralgia em várias articulações como cotovelos, joelhos, tornozelos e quadris, podendo estar associadas à espondilite anquilosante,
- Osteoporose: os pacientes podem desenvolver osteoporose devido à produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a reabsorção óssea,
- Irite e Uveíte,
- Manifestações cutâneas: Como eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoríase e nódulos violáceos subcutâneos,
- Risco de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar: A inflamação crónica e os distúrbios da coagulação associados a DC podem aumentar o risco de eventos tromboembólicos.

7.3. Exames biológicos

Os exames biológicos permitem determinar a presença de anemia, trombocitose e avaliar a resposta ao tratamento (Goyal et al., 2017):

- Dosagem de PCR (Proteína C-Reativa): Avaliação da inflamação na doença de Crohn. Durante fases agudas da doença, os níveis de PCR são elevados,
- Velocidade de sedimentação (VHS): Também aumenta durante fases agudas da doença,

- Análise das fezes: Pesquisa de calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal,
- Hemograma completo: avaliação da quantidade de células sanguíneas (eritrócitos, leucócitos, trombócitos e reticulócitos, determinação da hemoglobina e fórmula leucocitária),
- Ionograma: Vitaminas (A, B9, C, K) e minerais (Ca, Mg, Na, K, Fe, Zn),
- Anticorpos séricos dirigidos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA): Podem estar presentes em alguns pacientes com doença de Crohn,
- Exame de fezes: Deteta a presença de parasitas, bactérias e descarta a possibilidade de infecção gastrointestinal.

Estes exames são úteis na avaliação diagnóstica e acompanhamento da doença de Crohn, fornecendo informações importantes sobre a atividade da doença e a resposta ao tratamento (Torres et al., 2017).

7.4. Endoscopia

A endoscopia é um exame médico realizado sob anestesia geral para visualizar lesões na mucosa intestinal, sendo conduzido por um gastroenterologista. Permite a confirmação do diagnóstico de doença de Crohn através da visualização direta do trato digestivo. Pode realizar-se uma biópsia durante a endoscopia, cuja peça é enviada ao laboratório de anatomia patológica. Este exame confirma o diagnóstico de doença de Crohn (Goyal et al., 2017).

7.5. Exames histológicos

A DC é caracterizada histologicamente por uma afeção polimorfa e assimétrica, na qual úlceras aftoides mais ou menos profundas, fissuras e fístulas, que podem ser acompanhadas de abscessos, são encontradas. A inflamação transmural pode afetar a espessura do tubo digestivo (Dolinger et al., 2024).

Os principais critérios determinantes para confirmar o diagnóstico são (Dolinger et al., 2024):

- Lesões heterogêneas com inflamação transmural começando no nível das criptas com irregularidades focais em sua arquitetura,
- Presença de granulomas epitelioides não caseosos e células gigantes sem necrose,

- Infiltrado inflamatório contendo células inflamatórias crônicas (linfócitos) focal ou irregular.

7.6. Diagnostico diferencial

O diagnóstico diferencial da DC envolve a distinção dessa patologia de outras doenças possíveis com sintomas semelhantes. Existem várias categorias, mas a principal patologia envolvida no diagnóstico da DC é a RCH (Dray & Marteau, 2007).

7.6.1. Diagnostico diferencial infeccioso

O diagnóstico diferencial de tipo infeccioso pode resultar em formas agudas ou infecções crônicas de várias origens (Hart & Ng, 2011):

- Origem bacteriana: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Yersinia*, *Actinomyces*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias atípicas, *Neisseria gonorrhoeae* (retal), *Chlamydia trachomatis* (retal),
- Origem viral: Citomegalovírus, Herpes Simples (retal), HIV,
- Origem parasitária: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium*, *Trichuris trichiura*, esquistossomose, histoplasmose,
- Origem fúngica: *Candida*, *Aspergillus*.

7.6.2. Diagnostico diferencial não infeccioso

O diagnóstico diferencial não infeccioso pode se apresentar na forma inflamatória, vascular ou maligna (Hart & Ng, 2011):

-Inflamatório: A RCH: A DC pode ser confundida com a RCH, mas esta última afeta apenas o reto e o cólon e também, sarcoidose, colite ulcerativa, colite microscópica, diverticulite, doença de Behçet, doença celíaca, síndrome do intestino irritável (SII), apendicite, oclusão intestinal.

-Vascular: Colite isquêmica, vasculite, hemorroida.

-Maligna: Cancro colorretal, cancro intestinal, cancro neuro endócrino metastático, neoplasia, linfoma intestinal.

7.6.3. Diagnóstico diferencial iatrogénico

Finalmente, o diagnóstico diferencial pode ser de tipo iatrogénico, ou seja, causado por tratamentos médicos ou intervenções cirúrgicas: colite por radiação (radioterapia), colite de desvio, efeitos colaterais de medicamentos: enteropatia por AINEs, reações alérgicas, complicações cirúrgicas (Hart & Ng, 2011).

8. Evolução e complicações da doença de Crohn

8.1. Medição da atividade da doença de Crohn

A maioria dos indivíduos com DC experimentam períodos de surtos de sintomas, seguidos por períodos de remissão. No entanto, mesmo entre os surtos, lesões inflamatórias podem persistir sem sintomas aparentes (Best et al., 1976).

A intensidade dos surtos é geralmente avaliada usando índices clínicos como o CDAI (Índice de Atividade da Doença de Crohn) o índice de Best (anexo 1), que inclui testes biológicos simples, ou o CDEIS (Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn), menos comumente usado porque requer uma colonoscopia, ele pode prever a taxa de recorrência ileal e anastomótica após ressecção ileal. Uma pontuação inferior a 150 indica uma DC inativa, uma pontuação entre 150 e 450 indica DC ativa, e uma pontuação superior a 450 indica uma forma grave da doença. Abaixo de 70, sugere uma resposta positiva ao tratamento (Best et al., 1976; Feagan et al., 2016; Sipponen et al., 2010).

A única causa bem estabelecida de desencadeamento de surtos é o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Embora eventos que aumentem o stress tenham sido suspeitos por muito tempo, seu impacto nunca foi comprovado. Em fumadores, parar de fumar reduz a frequência dos surtos. A DC permanece incurável, embora alguns pacientes apresentem tendência à remissão dos sintomas. Estima-se que 70 a 80% dos pacientes precisarão de pelo menos uma intervenção cirúrgica, e a taxa de recidiva é de cerca de 40% ao ano (Sipponen et al., 2010).

8.2. Complicações Agudas

As complicações da DC não são raras e ocorrem de forma imprevisível. Existem dois tipos distintos de complicações na DC, agudas e crónicas (Ballester Ferré et al., 2018; Dolinger et al., 2024):

- Fístulas: são vias anormais de comunicação, compostas por tecido de granulação, que conectam duas estruturas ocas ou cavitárias. São frequentes na DC e causam desconforto aos pacientes e são debilitantes,
- Abscessos: caracterizados por um inchaço local que pode vir acompanhado de febre e alteração do estado geral. Resultam de uma fissura na mucosa intestinal ou de uma úlcera, podendo levar a perfurações,
- Oclusão intestinal: as estenoses inflamatórias podem causar obstruções completas, sendo uma indicação cirúrgica major absoluta,
- Perfuração: ocorre em pacientes com DC grave, onde as paredes do intestino são frágeis e podem se romper, levando a uma infecção da cavidade abdominal (peritonite),
- Hemorragia digestiva: mais comum na RCH, é responsável pela anemia.

8.3. Complicações Crônicas

As complicações da DC crônicas são (Aksan et al., 2021; Balestrieri et al., 2020; Ballester Ferré et al., 2018):

- Estenose: caracterizadas pelo estreitamento do diâmetro do intestino devido ao espessamento da parede intestinal,
- Câncer: há um alto risco de desenvolver câncer de cólon durante a DC, aumentado após oito anos de evolução da doença e continuando a aumentar posteriormente,
- Complicações sistêmicas de má absorção: deficiência de vitamina B12 e vitamina D, anemia, perda de peso e anorexia,
- Perda crônica de sangue,
- Desenvolvimento de distúrbios comportamentais devido ao medo alimentar causado pela dor ao ingerir certos alimentos.

9. Terapêutica

Não existe um tratamento curativo definitivo para a DC; o tratamento médico concentra-se no alívio dos sintomas, reduzindo a inflamação durante os períodos de surto, ou seja, estabilizando a patologia enquanto se mantém uma qualidade de vida normal para o paciente e se previnem recaídas e complicações da doença. A estratégia terapêutica é adaptada de acordo com a localização, gravidade e presença de complicações. Visa prevenir recaídas, identificar precocemente complicações associadas, educar o paciente e

seus familiares sobre um novo estilo de vida e fornecer apoio psicológico (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

9.1. 5-Aminossalicitato

O 5-ASA é um anino derivado salicilato administrado por via oral ou retal, prescrito para tratar casos de Doença de Crohn de gravidade leve a moderada. Funciona como um anti-inflamatório localizado no lúmen intestinal. No entanto, a sua eficácia é limitada em comparação com as remissões da DC (Lim et al., 2016).

9.2. Corticosteroides

Os corticosteroides são indicados durante os surtos agudos após uma falha no tratamento com 5-ASA, sob a forma oral, local ou intravenosa. São usados corticosteroides potentes com ação anti-inflamatória. São prescritos nos casos de doença de gravidade leve a moderada e grave. Em geral, os corticosteroides são eficazes para suprimir a inflamação e aliviar rapidamente os sintomas, tornando-os um tratamento preferido para emergências (Feuerstein & Cheifetz, 2017). No entanto, os períodos de remissão são curtos e os efeitos secundários limitam a utilização a longo prazo desta terapia. Os corticosteroides podem causar vários efeitos secundários reversíveis, como perturbações do sono, mudanças de humor e alterações nos hábitos alimentares. Eles também podem causar ganho de peso, aumento excessivo de pelos ou perda de cabelo. Entre os efeitos adversos mais graves estão certos tipos de glaucoma, osteonecrose, osteoporose, bem como diabetes, diminuição da massa muscular, retenção de água e sódio, e hipertensão. Essas complicações podem ser parcialmente reversíveis ou irreversíveis. Em caso de complicações irreversíveis, o uso de corticosteroides não será mais possível e uma alternativa de tratamento para a doença de Crohn deverá ser considerada (Vavricka et al., 2014).

9.3. Imunomodulação

Em caso de falta de eficácia ou eficácia insuficiente dos tratamentos com derivados salicilados, na presença de resistência ou dependência de corticosteroides,

especialmente nos casos graves ou refratários de DC, pode-se considerar um tratamento com imunomodulação (Adegbola et al., 2018; Balestrieri et al., 2020).

A inflamação intestinal observada na DC está relacionada com um aumento local na produção de TNF- α . O fator de necrose tumoral α desempenha um papel crucial no desenvolvimento da DC. Ao inibir o TNF- α , observa-se uma regulação negativa da inflamação, o que leva a uma remissão clínica rápida e duradoura. Os anticorpos anti-TNF- α são recomendados para casos de doença de Crohn de gravidade moderada a grave, assim como para formas fistuladas da doença e quando esta não responde aos corticosteroides (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Atualmente, cinco inibidores do TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol) foram aprovados para o tratamento de doenças inflamatórias de origem imunológica. Entre estes, o adalimumab apresenta a gama mais ampla de indicações, demonstrando assim sua eficácia e tolerância notáveis. No entanto, uma limitação importante do uso de anticorpos anti-TNF- α é o risco de desenvolvimento de tuberculose pouco tempo após o início do tratamento, devido à neutralização do TNF- α (Adegbola et al., 2018).

9.4. Cirurgia

A decisão de recorrer à cirurgia muitas vezes baseia-se na falha dos tratamentos médicos, mas também é frequentemente recomendada em caso de complicações como abscessos, fistulas, estenoses e hemorragias. A decisão é tomada após uma avaliação minuciosa do intestino delgado, geralmente realizada por laparoscopia, com o objetivo de localizar precisamente as lesões crónicas e minimizar a perda de tecido intestinal.

Para intervenções no intestino delgado, é recomendado minimizar as ressecções, limitando-se às áreas afetadas macroscopicamente, a fim de reduzir o risco a longo prazo de síndrome do intestino delgado curto. No que diz respeito às lesões colónicas, o objetivo das intervenções sucessivas é adiar o máximo possível a necessidade de uma ileostomia terminal definitiva (Balestrieri et al., 2020; Feagan et al., 2016; Sipponen et al., 2010).

9.5. Nutrição

Os pacientes submetidos às ressecções intestinais às vezes podem apresentar sinais de má absorção e podem precisar de suplementos nutricionais (cálcio, zinco, ferro, potássio, ácido fólico). No entanto, o mecanismo de ação desses tratamentos não é completamente compreendido e há um risco de recorrência após a interrupção desse tipo de tratamento. Durante os períodos de surtos, é recomendado que os pacientes reduzam o consumo de frutas e vegetais, pois podem estimular a atividade intestinal, e adotar uma dieta pobre em resíduos não digeríveis (Aksan et al., 2021).

Em caso de desnutrição causada por má absorção ou por medo de comer devido ao receio de desencadear um surto, o uso de nutrição enteral ou parenteral pode ser considerado. Esta abordagem é particularmente recomendada em crianças e adolescentes, pois a desnutrição pode levar a um atraso no crescimento. A nutrição enteral envolve a administração de alimentos pré-digeridos diretamente no trato digestivo, enquanto a nutrição parenteral contorna o sistema digestivo fornecendo diretamente nutrientes assimiláveis na corrente sanguínea (Balestrieri et al., 2020).

9.6. Vitamina D

A vitamina D desempenha um papel crucial em vários processos biológicos, incluindo a diferenciação de células imunológicas, a modulação da microbiota intestinal, a regulação da transcrição genética e a manutenção da integridade da barreira intestinal. O recetor da vitamina D (VDR) é responsável pela regulação dos efeitos biológicos da forma ativa da vitamina D (1,25-dihidrocoleciferol ou calcitriol D3) e está envolvido nos aspetos genéticos, ambientais, imunológicos e microbianos das doenças inflamatórias intestinais (DII). A deficiência de vitamina D está associada à atividade da doença, e a suplementação visando alcançar uma concentração sanguínea de 30 mg/ml pode potencialmente reduzir a atividade da doença (Battistini et al., 2020).

9.7. Estirpes probióticas

Vários estudos identificaram estirpes probióticas benéficas que são reduzidas em pacientes com DC. Portanto, a reintrodução desses organismos pode ajudar a atenuar a gravidade da doença e os danos causados às mucosas. Essa reintrodução pode ser feita

através da administração direta de organismos benéficos, chamados probióticos, através da administração de fibras alimentares que promovem seu crescimento, conhecidas como prebióticos, ou por uma combinação dos dois, chamada de simbióticos (Deepak et al., 2017; Gowen et al., 2023). Os probióticos demonstraram seus efeitos em modelos animais de DII e em humanos, atuando por meio de vários mecanismos, incluindo a regulação negativa de certos genes e a interferência com as vias de sinalização responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, o aumento da produção de proteínas necessárias para a integridade epitelial e a redução do crescimento e colonização de agentes patogênicos (Gowen et al., 2023).

9.8. Transplantação fecal

A transplantação fecal, também conhecida como transplante de microbiota fecal (TMF), é um método terapêutico emergente que envolve transferir fezes de um doador saudável para um recetor que sofre da DC. O objetivo deste procedimento é restaurar o equilíbrio da flora intestinal do recetor, introduzindo bactérias benéficas para atenuar os sintomas da doença. Inicialmente desenvolvida para tratar a infecção recorrente por *Clostridium difficile*, a TMF mostrou uma eficácia elevada, com uma taxa de cura de mais de 90% em ensaios clínicos. Este sucesso inicial despertou o interesse no uso da TMF em outras doenças associadas a desequilíbrios microbianos, incluindo as doenças inflamatórias intestinais (DII) (Weingarden & Vaughn, 2017).

Os primeiros estudos sobre a eficácia do transplante fecal no tratamento da DC produziram resultados controversos. Enquanto alguns pacientes observaram uma melhoria nos seus sintomas, outros não apresentaram uma resposta significativa com o tratamento (Weingarden & Vaughn, 2017). Os investigadores continuam a explorar o seu potencial de eficácia e os fatores que influenciam o seu sucesso, como a seleção de doadores e a composição da microbiota intestinal. É importante notar que a transplantação fecal ainda é considerada um procedimento experimental no contexto da doença de Crohn. Geralmente é reservada para pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais ou que apresentam uma forma grave da doença. Os riscos e benefícios desta intervenção devem ser cuidadosamente avaliados para cada paciente, em colaboração com uma equipe médica especializada (Nishida et al., 2017).

B. Doença periodontal

1. Definição

A etimologia da palavra parodonte remonta ao grego antigo, onde é formada pelas palavras *para* "ao lado de" e *odous* "dente". O parodonte envolve o dente e sua principal função é servir como ponto de fixação. Permite a ancoragem do dente aos tecidos ósseos do maxilar e da mandíbula. O parodonte é considerado como "o sistema de fixação do dente" (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

O dente e o parodonte formam um conjunto funcional, um não pode existir sem o outro. O periodonto forma-se simultaneamente ao dente e desaparece quando este é perdido (Niklaus P. Lang et al., 2021). É composto por dois tipos de tecidos moles, a gengiva e o ligamento periodontal, além de dois tipos de tecidos mineralizados, o cimento e o osso alveolar. O periodonto constitui uma entidade biológica e funcional, sujeita a modificações conforme a idade do paciente e influências externas como traumas, mastigação e mudanças na flora bacteriana (Fonzi et al., 1994).

2. Periodonto saudável

2.1. A gengiva

A gengiva forma o periodonto superficial, sendo um tecido de revestimento muito resistente, queratinizado, que assegura a proteção das estruturas subjacentes. Funciona como uma barreira contra agressões físicas e químicas, além de possuir propriedades de defesa antibacteriana. Em associação com a fibromucosa do palato, forma a mucosa mastigatória. A gengiva é constituída por um epitélio que cobre um tecido conjuntivo, separados por uma membrana basal. O conjunto epitelial inclui o epitélio gengival e o epitélio de junção, sendo este último crucial na defesa periodontal. A sua regeneração ou turnover é muito rápida, favorecendo a secreção do fluido gengival e abrigando numerosas células imunitárias, tais como leucócitos e células de Langerhans (Fonzi et al., 1994; Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

A cor da gengiva aderida e marginal é rosa coral, mas pode variar conforme a etnia e o estado dos elementos celulares e vasculares. Molda-se ao contorno do dente. As fibras gengivais contribuem para a firmeza da gengiva livre, enquanto as fibras de colagénio do tecido conjuntivo conferem firmeza à gengiva aderida. A consistência é, portanto, firme, semelhante à casca de laranja na parte aderida e lisa na parte livre (Wolf & Hassell, 2006).

A gengiva pode ser categorizada de acordo com a sua estrutura em três tipos: gengiva livre, gengiva aderida e gengiva papilar (figura 7), (Fonzi et al., 1994; Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006):

-A gengiva livre (GL) é a parte mais marginal, não ancorada por fibras, mas apenas colada e aderente à superfície dentária. Estende-se desde a margem da gengiva livre coronalmente até ao fundo do sulco apicalmente. Tem uma aparência lisa e mais ou menos translúcida, com uma largura de cerca de 1,5 mm.

-A gengiva aderida (GA) envolve os dentes como um colar e está localizada entre o fundo do sulco marginal coronalmente e a linha muco gengival apicalmente. É queratinizada e, portanto, mais resistente. Está ancorada ao osso alveolar e ao cimento do dente por meio de fibras de colágeno que atravessam o tecido conjuntivo. A gengiva aderida é delimitada pela junção mucogengival (JMG) no sentido apical onde se torna contínua com a mucosa alveolar. Estende-se até ao lado palatino com a fibromucosa palatina, sem qualquer delimitação entre elas.

-A gengiva papilar (GP) é uma gengiva interdentária localizada no espaço interproximal sob a área de contato dos dentes. Ela forma uma coleira festonada que envolve o colo dos dentes e se estende desde a borda livre até ao sulco marginal correspondente à junção entre o esmalte e o cimento.

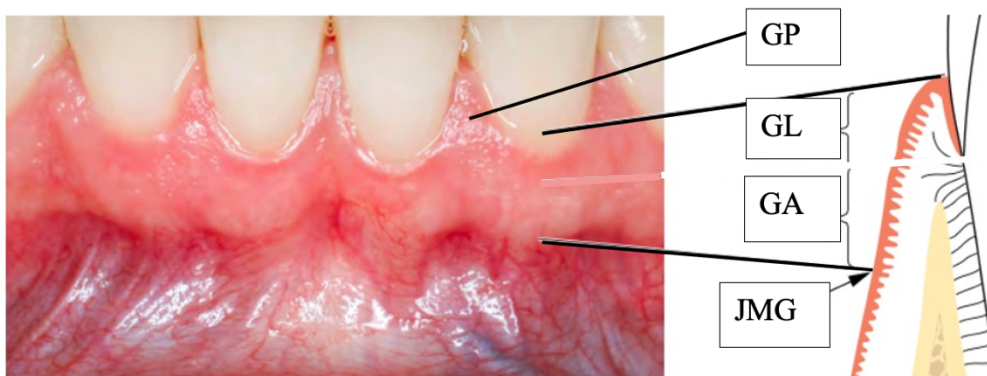


Figura – 7: Três tipos da gengiva, a gengiva livre (GL), a gengiva aderida (GA), a gengiva papilar (GP) e a junção mucogengival (JMG), (adaptada de Niklaus P. Lang et al., 2021).

Entre a gengiva livre e o dente, encontra-se um espaço virtual chamado sulco gengival, que comunica coronalmente com a cavidade oral e é fechado apicalmente pelo epitélio de junção. Este sulco gengival constitui uma zona onde se organiza a defesa do organismo contra as bactérias. De facto, está constantemente banhado por um fluido gengival que permite um efeito de lavagem e defesa através do seu conteúdo celular. Trata-se de um espaço particular onde as interações hospedeiro-bactéria são facilitadas (Lang & Bartold, 2018). O espaço biológico representa a distância entre a inserção do epitélio de junção e a parte mais cervical da crista óssea alveolar. É composto por várias estruturas, incluindo a inserção conjuntiva e o epitélio juncional. Num periodonto saudável, estas estruturas têm dimensões médias, com uma inserção conjuntiva de cerca de 1,07 mm e um epitélio juncional de cerca de 0,97 mm, o que resulta numa medida total do espaço biológico de aproximadamente 2,04 mm (Niklaus P. Lang et al., 2021).

A gengiva tem uma função mecânica inicial graças ao seu epitélio, conferindo propriedades de impermeabilidade, resistência e proteção contra agressões físicas (escovagem, mastigação, etc.). Este epitélio é queratinizado, estratificado e pavimentoso; é um epitélio malpíghia. Quanto mais espesso, mais resistente. A relação estreita entre o epitélio e o tecido conjuntivo garante proteção contra as forças de cisalhamento durante a mastigação, o que chamamos de mucosa mastigatória. O tecido conjuntivo confere rigidez e resistência devido às fibras de colágeno ancoradas no cimento e no osso (Fonzi et al., 1994; Lang & Bartold, 2018; Niklaus P. Lang et al., 2021).

Adicionalmente, a gengiva tem uma função defensiva contra agressões bacterianas devido a duas principais razões: ao sulco gengival e a presença do fluido gengival sulcular que tem uma função de lavagem permitindo a remoção de células e produtos bacterianos. É nesta área que ocorre a interação entre bactérias e células imunitárias. Ao epitélio de união, que se adere à superfície do dente para evitar a penetração bacteriana (Niklaus P. Lang et al., 2021). Perante a agressão bacteriana, as células epiteliais têm várias respostas: proliferar, descamar, secretar substâncias que ativam precocemente as populações de neutrófilos e as células imunitárias (monócitos, macrófagos, células de Langerhans), e secretar péptidos antimicrobianos e bactericidas. A interface dente-gengiva é uma área crítica na defesa contra as bactérias da cavidade oral (Lang & Bartold, 2018).

2.2. O ligamento periodontal

O ligamento periodontal está localizado entre a parte interna do alvéolo e o cimento dentário. É um tecido conjuntivo vascularizado, inervado, composto por uma rede de fibras orientadas, agrupadas em feixes, ancoradas no cimento por uma extremidade e no osso alveolar pela outra. Possui um papel nutritivo para o periodonto, de amortecimento das pressões sofridas pelo dente, de regulação e coordenação dos movimentos mandibulares através das terminações nervosas que abriga, e de cicatrização pelos fibroblastos que contém (Fonzi et al., 1994; Niklaus P. Lang et al., 2021).

Entre as células do ligamento periodontal, encontram-se fibroblastos, células ósseas e cementarias, bem como células imunitárias como os leucócitos polimorfo-nucleares, os plasmócitos, os mastócitos, os macrófagos e os linfócitos. É graças à presença de células ósseas que o ligamento periodontal participa na remodelação óssea e, graças à presença de células imunitárias, produz mediadores pró-inflamatórios como as citocinas (Wolf & Hassell, 2006).

2.3. O cimento

O cimento é um tecido conjuntivo mineralizado que cobre a raiz dentária e permite a ancoragem das fibras do ligamento periodontal. No nível do colo, ele continua o esmalte. Ele desempenha um papel na proteção da dentina: fenômenos de hipersensibilidade do colo aparecem quando a dentina não é mais protegida pelo cimento. Portanto, o cimento garante a fixação do dente (Wolf & Hassell, 2006). Não é vascularizado, nem inervado e não está sujeito a remodelação, mas é caracterizado por uma capacidade de reparação quando submetido a tensões. Ele contém fibras de colagénio, entrelaçadas em uma matriz orgânica. A sua função principal é permitir a ancoragem do dente no alvéolo ósseo. Ele também terá como função a adaptação à função oclusal (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

2.4. O osso alveolar

O osso alveolar é um osso definido pelas partes do maxilar e mandíbula que formam alvéolos e circundam as raízes dentárias, que estão ligadas por meio das fibras do ligamento periodontal. É um osso que nasce e vive exclusivamente para o dente. Em

caso de avulsão deste, o osso sofre reabsorção (Niklaus P. Lang et al., 2021). Quando o periodonto está saudável, sua crista está localizada a cerca de 2 mm da junção do esmalte e do cimento. Os alvéolos são compostos por uma cortical externa e uma cortical interna, entre as quais está localizado osso esponjoso. Quando o periodonto está saudável, ele é assintomático para o paciente e não apresenta nenhuma sintomatologia no exame clínico. As suas principais funções são a ancoragem dos dentes e a distribuição das forças exercidas sobre eles (Fonzi et al., 1994; Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

3. Periodonto patológico

As doenças periodontais são afeções crônicas inflamatórias dos tecidos de suporte do dente (gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar) de origem microbiana, multifatoriais, sob a dependência do sistema de defesa do hospedeiro (Lang & Bartold, 2018).

Os sintomas nos pacientes com doenças periodontais podem incluir sangramento, perda de inserção, perda óssea, recessões gengivais, mobilidade dentária, deslocamento dos dentes, halitose e supurações, podendo levar à perda dos dentes (Kwon et al., 2021). Diversos fatores de risco foram identificados, em particular o papel da flora bacteriana, a higiene, os hábitos de vida, a menopausa, a gravidez e algumas doenças sistêmicas como a diabetes *mellitus* e a doença de Crohn. Existem também fatores locais (as cáries, o tártaro e a morfologia dentária) e outros fatores como a idade, o sexo, os fatores genéticos, os défices imunológicos que podem favorecer ou agravar as doenças periodontais (Agossa et al., 2017; Lang & Bartold, 2018).

3.1. A gengivite

A gengivite é definida por uma inflamação das zonas papilares e marginais da gengiva, causada pela acumulação de placa dentária sem provocar perda de inserção. Manifesta-se clinicamente por uma coloração vermelha da gengiva, um aumento de volume com perda do aspeto de casca de laranja, uma alteração no contorno da gengiva, e uma consistência muito mole devido à inflamação. A presença de sangramento à sondagem ou espontâneo é o único sinal objetivo da patologia. A gengivite pode, mas não obrigatoriamente, evoluir para periodontite. Com o tratamento adequado, a gengivite é

reversível. As estruturas mais profundas não são afetadas (osso alveolar e ligamento periodontal). A gengivite é causada pela acumulação de placa dentária, mas também pode ser resultado de um distúrbio hormonal, de doenças sistêmicas como a DC ou ainda de intolerâncias medicamentosas (Wolf & Hassell, 2006).

3.2. A periodontite

A periodontite apresenta as mesmas características que a gengivite, mas os mecanismos inflamatórios afetam as estruturas periodontais mais profundas, como o osso alveolar e o ligamento periodontal, levando à perda de inserção e à formação de uma bolsa periodontal. Esta bolsa corresponde ao aprofundamento patológico do sulco devido à destruição da inserção conjuntiva e à proliferação em profundidade do epitélio de união, que se transforma em epitélio de bolsa. A bolsa periodontal abriga numerosas bactérias que perpetuam a inflamação e agravam o processo patológico. A zona mais profunda da bolsa encontra-se abaixo da crista alveolar. O desenvolvimento da bolsa depende da espessura do septo interdental ou das placas ósseas vestibulares e linguais/palatinas (Wolf & Hassell, 2006).

A periodontite manifesta-se por uma perda de inserção observada em dois ou mais locais interproximais não adjacentes, ou por uma perda de inserção de 3 mm ou mais nas faces vestibulares ou linguais/palatinas de pelo menos dois dentes (Kwon et al., 2021). Esta perda de inserção não deve ser devida a uma recessão gengival de origem traumática, a uma cárie dentária que se estenda até à região cervical do dente, a uma perda de inserção na face distal de um segundo molar associada a um mau posicionamento ou à extração de um terceiro molar, a uma lesão endo-periodontal drenando através do periodonto marginal, ou a uma fratura radicular vertical (Tan et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

4. Epidemiologia

4.1. Geografia

Segundo a OMS, a prevalência da doença periodontal severa é de cerca de 19 % entre as pessoas com mais de 15 anos, o que equivale a mais de um bilhão de casos em todo o mundo. Entre 1990 e 2019, o número de casos de periodontite severa duplicou

(WHO, 2022). As doenças periodontais são comuns tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, afetando entre 20 % e 50 % da população mundial (Eke et al., 2018).

Em Portugal, um estudo de Antunes et al. (2022) revelou uma prevalência da periodontite em regiões periurbanas e urbanas situadas em Portugal entre 41,2 % e 69 %, diferença esta explicada por razões económicas e sociais dos pacientes (Antunes et al., 2022).

4.2. Idade e sexo

A idade do paciente pode levar a um aumento da prevalência da doença periodontal. De facto, segundo um estudo de Paul I et al. (2014) a prevalência aumenta de 29,5 % para 46 % entre as idades de 30 a 44 anos e de 45 a 64 anos. O risco de desenvolver periodontite é maior entre os homens, com uma prevalência de 50,2 % em comparação com 34,6 % entre as mulheres no mundo (Eke et al., 2018).

5. Classificação

Tonetti et al. (2018) estabeleceram uma nova classificação das afeções periodontais e peri-implantares, em substituição à classificação de Armitage de 1999. Esta nova classificação visa permitir um diagnóstico mais preciso, facilitando assim uma melhor antecipação dos tratamentos e uma avaliação mais precisa do sucesso da terapêutica. A destruição periodontal era anteriormente o principal indicador da patologia. Uma evolução significativa da classificação é a integração de fatores adicionais: a severidade e a complexidade do tratamento. Para incorporar esses elementos, foi introduzido um sistema de classificação por estádios e graus (ver tabela 1 e 2. Os estádios servem para avaliar a severidade, a extensão e a distribuição das lesões, enquanto os graus permitem classificar os riscos de progressão da doença, a probabilidade de uma resposta favorável ao tratamento e as interações possíveis com a saúde geral (Tonetti et al., 2018).

Tabela – 1: Estádio da periodontite segundo a nova classificação das afeções periodontais e peri-implantares. PS = Profundidade de sondagem, PO= Perda óssea, (adaptada de Tonetti et al., 2018).

Estádio da Periodontite		Estádio I	Estádio III	Estádio III	Estádio IV
Severidade	CAL interdental	1-2mm	3-4mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Perda óssea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Até ½ ou 1/3 apical da raiz	Até ½ ou 1/3 apical da raiz
	Perda dentária	Não existe perda óssea associada à periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido à periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido à periodontite
Complexidade	Local	Máxima ≤4mm de PS	Máxima ≤5mm de PS	Em adição ao estágio II de complexidade:	Em adição ao estágio III de complexidade:
		Principalmente PO horizontal	Principalmente PO horizontal	PS ≥ 6mm PO ≥ 3mm Furca II ou III Defeitos de crista moderados	Necessidade de reabilitação complexa por: Disfunção mastigatória Trauma Oclusal (mobilidade >2) Defeito de crista severa Colapso de mordida, má posição dentária Migração patológica <20 dentes remanescentes
Extensão e distribuição		Para cada estágio, descrever a extensão como LOCALIZADA (<30% dos dentes envolvidos), GENERALIZADA ou PADRÃO MOLAR/INCISIVOS			

Tabela – 2: Grau da periodontite segundo a nova classificação das afeções periodontais e peri-implantares. (adaptada de Tonetti et al., 2018).

Grau da periodontite			Grau A	Grau B	Grau C
Critérios primários	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea radiográfica ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% da perda óssea por idade	< 0,25	0,25 a 1	>1
		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	-Destruição excede o que seria expectável com os depósitos de biofilme -Padrões clínicos específicos sugestivos e períodos de rápida progressão e/ ou doença de início precoce
Modificadores de Grau	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Não fumador	< 10 cigarros/dia	>10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicémico	HbA1c <7% em diabéticos	HbA1c ≥ 7% em diabéticos

6. Etiologia

A etiologia das doenças periodontais não é completamente compreendida, mas elas resultam de infeções bacterianas oportunistas (Curtis et al., 2020). Os principais fatores causais são a proliferação das bactérias patogénicas na placa dentária, sua capacidade de infiltrar os tecidos periodontais e a resposta do hospedeiro a essa invasão bacteriana. A resposta imunológica à infeção bacteriana varia de uma pessoa para outra, influenciando assim o estágio da doença (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

6.1. O biofilme disbiótico

A cavidade oral abriga uma microflora bacteriana saprófita, ou seja, que se alimenta de material orgânico presente na boca, morto ou em decomposição. Esses micro-

organismos criam biofilmes complexos nas superfícies dos dentes e da cavidade oral. Na cavidade oral, encontramos constantemente espécies bacterianas, mais de 500 foram identificadas e na placa dental. A maioria forma a flora chamada comensal, ou seja, aquela compatível com a saúde periodontal. Essas bactérias estão presentes na superfície dos dentes e dos outros tecidos da cavidade oral, formando a placa dentária. Existe um equilíbrio entre essas bactérias e as defesas do hospedeiro, que controlam sua proliferação e impedem sua entrada no sistema sistêmico (Curtis et al., 2020; B. Sun et al., 2021).

O biofilme é uma comunidade de microrganismos que aderem a uma superfície viva ou inerte, em fase aquosa, e se desenvolvem numa matriz que os próprios microrganismos sintetizaram. Esse biofilme é organizado, composto por uma infinidade de bactérias diferentes, que evoluem dentro de uma matriz extracelular que adere à superfície dos dentes. A sua formação começa com a constituição de uma película salivar não bacteriana: a película adquirida exógena. Isso permite a adesão das primeiras bactérias e a criação do biofilme. O tártaro corresponde à mineralização da placa dentária. Este biofilme é extremamente resistente, fortemente aderente e em perpétua reorganização. É composto por espécies bacterianas que interagem entre si para formar complexos bacterianos (Curtis et al., 2020; Sohn et al., 2023; B. Sun et al., 2021).

As bactérias potencialmente patogênicas residem na cavidade oral em um equilíbrio frágil com o ecossistema oral e com o hospedeiro. Em caso de desequilíbrio do ecossistema, as bactérias tornam-se patogênicas, sendo então chamadas de bactérias oportunistas. Quando um paciente é acometido por doença periodontal, observa-se uma predominância de bactérias anaeróbias gram-negativas. Entre as bactérias presentes em grande quantidade nesses pacientes, destacam-se *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Essas bactérias possuem numerosos fatores de virulência e são capazes de penetrar os tecidos gengivais (Sohn et al., 2023; B. Sun et al., 2021).

Para as doenças periodontais, existe um modelo etiológico que estipula que várias condições devem ser reunidas para que a destruição dos tecidos ocorra. Quatro condições são necessárias para provocar a perda de inserção, conforme descrito pelo "modelo de Socransky": a presença de bactérias virulentas, a ausência de bactérias protetoras, o ambiente dento-gengival desfavorável e a falha do sistema imunológico (Socransky et al., 1998).



Figura – 8: Complexos microbianos de Socransky, complexos: azul, violeta, amarelo, verde, laranja, vermelho interdependentes, (adaptada de Socransky et al., 1998).

Em 1998, Socransky descreveu bactérias frequentemente associadas umas às outras, levando à distinção de complexos microbianos. Ele identificou cinco complexos: violeta, amarelo, verde, laranja e vermelho, que são interdependentes. As cores variam de acordo com a virulência das bactérias e sua ordem de aparecimento nas superfícies dentárias. Os complexos amarelo e violeta são os primeiros a colonizar as superfícies, enquanto o complexo verde está no meio do biofilme, tendo poucas interações com os complexos laranja e vermelho.

As bactérias do complexo laranja podem se ligar às dos complexos anteriores, bem como ao complexo vermelho, considerado o mais patogênico na periodontite, pois a prevalência das bactérias que o compõem aumenta com os sinais clínicos da doença. As bactérias dos complexos azul, verde e amarelo são mais comuns em bolsas pouco profundas, enquanto as do complexo laranja e, principalmente, do complexo vermelho estão associadas a bolsas mais profundas e sangramento ao sondar, refletindo a atividade da doença. Um desequilíbrio no ecossistema oral pode promover a proliferação de bactérias comensais, que se tornam patogênicas em excesso, destacando a importância da quantidade nesse contexto (Socransky et al., 1998).

6.2. A inflamação sistêmica

As doenças periodontais ocorrem quando há uma rutura da homeostase entre as defesas do hospedeiro e os fatores bacterianos. Se o hospedeiro é "permissivo", ou seja, seus sistemas de defesa não são capazes de resistir ao fator bacteriano, as doenças periodontais se desenvolvem, resultando em uma resposta inflamatória inadequada ao biofilme. O sistema imunitário tem o papel de neutralizar os fatores agressivos nas superfícies e tecidos do corpo humano. No entanto, se a resposta imunológica for excessiva, isso leva à destruição dos tecidos de suporte do dente (Wolf & Hassell, 2006).

A defesa imunológica baseia-se na capacidade dos leucócitos de identificar e eliminar substâncias estranhas. No caso da doença periodontal, um infiltrado inflamatório forma-se no tecido conjuntivo adjacente à bolsa periodontal, composto principalmente por linfócitos T, linfócitos B, polimorfonucleares neutrófilos e macrófagos. Essas células visam destruir as bactérias presentes, o que provoca uma destruição tecidual para resolver a inflamação. No entanto, se essa resposta inflamatória for prolongada ou excessiva, a destruição dos tecidos continua e se intensifica (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

6.2.1. Mecanismo de defesa do hospedeiro

A modulação da resposta inflamatória desempenha um papel crucial na gênese e progressão da doença periodontal. A destruição do periodonto é devida não apenas às bactérias que liberam produtos líticos, como colagenases, mas também ao sistema imunológico que ativa a resposta inflamatória (Hajishengallis, 2015). Diante dessas modificações histopatológicas, o mecanismo de defesa do hospedeiro estabelece-se caracterizado por uma fase inflamatória. A primeira linha de defesa do hospedeiro é assegurada pela imunidade inata, não específica, que inclui fatores solúveis (interferon, peptídeos antimicrobianos: α e β defensinas e catelicidina), células de mediação imunológica (monócitos, macrófagos, dendríticas, polimorfo nucleares, mastócitos, células Natural Killer (NK) e células apresentadoras de antígenos). Quando essa primeira resposta não é suficiente para eliminar o agente patogênico, a imunidade adquirida, específica, assume o papel de defesa. Esta segunda linha de defesa é composta por linfócitos (B e T) e células apresentadoras de antígenos. A imunidade adquirida possui uma memória, permitindo uma resposta mais rápida em uma nova exposição ao agente

patogênico. Os metabolitos e algumas estruturas bacterianas da placa dentária atraem essas células de defesa. As proteínas das vesículas bacterianas, as lipoproteínas (LPP) e os peptídeos estimulam os tecidos e os vasos sanguíneos diretamente através dos mastócitos próximos aos tecidos ou indiretamente pelos macrófagos. Esses macrófagos produzem citocinas pró-inflamatórias: interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral α (TNF- α), metaloproteinases de matriz (MMPs), prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina 8 (IL-8). Essas citocinas atraem os polimorfoneutrófilos (PMN) para o tecido (Lang & Bartold, 2018). Duas dessas citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF- α) têm um papel decisivo na periodontite, pois são responsáveis pela destruição óssea. Os neutrófilos possuem na sua superfície numerosos recetores de agentes patogênicos para reconhecer as bactérias gram-positivas e gram-negativas. Uma vez ativadas, essas células eliminam-nos agentes patogênicos por fagocitose (Fonzi et al., 1994; Lang & Bartold, 2018; Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

6.3. Fatores genéticos

A etiologia pode estar relacionada a complicações de distúrbios hormonais (gengivite da pílula, na puberdade, no ciclo menstrual, e na menopausa), efeitos colaterais de medicamentos (fenitoína, ciclosporina), doenças autoimunes, distúrbios metabólicos (diabetes, acatalasemia), distúrbios hematológicos (leucemias, neutropenia cíclica), distúrbios nutricionais (hipovitaminose C) ou síndromes de origem genética (Síndrome de Down, Síndrome de Chediak-Higashi) que podem levar a doenças periodontais devido à diminuição das células de defesa do hospedeiro. A diabetes *mellitus* também causa uma perturbação do metabolismo tecidual e um aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (Wolf & Hassell, 2006).

6.4. Fatores locais

Os fatores locais incluem aqueles que, ao impactar o microambiente periodontal, aumentam o risco ou potencializam os efeitos da placa dentária bacteriana. Malposições dentárias ou proximidade radicular, bem como o apinhamento dentário, podem aumentar o risco de desenvolver uma doença periodontal devido à retenção de placa dentária, causada pela dificuldade em manter uma higiene interdental adequada. A placa também se acumula em superfícies rugosas com materiais de restauração mal polidos ou

restaurações protéticas ou de compósito que excedem os limites apropriados (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

6.5. Fatores ambientais

O estilo de vida e os fatores comportamentais também têm um impacto significativo na doença periodontal (Genco & Borgnakke, 2013).

6.5.1. Tabaco

Existe uma associação dose-dependente entre o tabagismo e as doenças periodontais, dependendo da duração e do número de cigarros diários. Os fumadores têm um risco aumentado de desenvolver uma doença periodontal. As chances de uma perda de inserção mais grave nos fumadores em comparação aos não fumadores são de 2,05% para os fumantes leves e de 4,75% para os fumadores pesados. Os fumadores têm uma perda óssea mais severa do que os não fumantes, sendo de 3,25% para os fumantes leves e de 7,28% para os fumadores pesados. A gravidade da perda óssea está positivamente relacionada ao número de anos de consumo de cigarros (Apatzidou et al., 2022).

As substâncias presentes no tabaco, como a nicotina e o monóxido de carbono, incentivam a proliferação de bactérias patogênicas e a colonização dos tecidos ao diminuir a pressão de oxigênio, favorecendo assim o aparecimento de bactérias gram-negativas como *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola* e modificando a resposta imunológica do hospedeiro. Há uma alteração da flora subgengival nos fumadores, resultando em uma disbiose quase sistemática no paciente fumador. O tabagismo também está associado a uma redução do sangramento gengival ao provocar uma vasoconstrição dos vasos devido à nicotina. Isso perturba a microcirculação gengival, diminui o potencial de cicatrização e enfraquece as defesas imunológicas. Esta reação mascara os sinais inflamatórios (Apatzidou et al., 2022).

6.5.2. Stress

O stress parece desempenhar um papel significativo na destruição do periodonto, impactando os comportamentos sociais e podendo influenciar o consumo de tabaco, uma má alimentação, uma mudança no estado de saúde, uma diminuição da higiene oral, uma redução do fluxo salivar e, conseqüentemente, provocando um acúmulo de placa e uma resposta diminuída do hospedeiro, podendo resultar em doença periodontal. O stress pode desencadear períodos de destruição do periodonto durante uma doença periodontal já existente (Reners & Brex, 2007).

6.5.3. Alimentação

Uma má nutrição e deficiências alimentares podem influenciar nas doenças periodontais, como a deficiência de vitamina C ou vitamina D. A obesidade pode provocar uma resposta hiper-inflamatória devido à secreção de moléculas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo (Genco & Borgnakke, 2013).

7. Diagnóstico

Para estabelecer um bom diagnóstico, é essencial realizar uma anamnese completa, uma inspeção, uma palpação, realizar a sondagem periodontal e fazer os exames radiográficos para completar a avaliação periodontal (Kwon et al., 2021).

7.1. Exame clínico

O exame clínico consiste em examinar a cavidade oral e identificar lesões periodontais potenciais. Em relação aos dentes, devemos procurar por malposições, cáries, abrasões cervicais, facetas de desgaste, restaurações ou próteses excedentes. Devemos examinar a cor vermelha ou rosa das gengivas, os contornos, o volume com o sem presença de edema, o aspeto casca de laranja (Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

A mobilidade dos dentes é avaliada com o índice de Mühleman (tabela 3), (Mühlemann, 1951), e a presença de placa é avaliada com o índice de Silness e Loe (tabela 4), (Silness & Loe, 1964).

Tabela – 3: Índice de Mühleman sobre a mobilidade dos dentes, (adaptada de Mühlemann, 1951).

Índice	Tipo de mobilidade
0	Ankylose
I	Mobilidade fisiológica transversal, perceptível entre dois instrumentos.
II	Mobilidade transversal <1mm, perceptível aos olhos.
III	Mobilidade transversal >1mm.
IV	Mobilidade transversal e axial.

Tabela – 4: Índice de Silness e Loe sobre a presença da placa dental, (adaptada de Silness & Løe, 1964).

Índice	Descrição
0	Ausência de placa
1	Capa fina de placa no contato com a gengiva marginal visível apenas após exploração com a sonda.
2	Acumulação moderada de placa no contato com a gengiva marginal, sem placa nos espaços interdentários, depósitos visíveis a olho nu.
3	Grande acumulação de placa no contato com a gengiva marginal, presença de placa nos espaços interdentários.

7.2. A sondagem

A sondagem periodontal é o exame mais essencial em periodontologia, sendo realizada com a ajuda de uma sonda periodontal graduada introduzida no sulco ou na bolsa periodontal para medir a profundidade de uma bolsa, ou seja, calcular a distância entre o fundo da bolsa e a margem gengival. Podemos observar um sangramento à sondagem, que é o sangramento eventualmente observado em reação à sondagem. Uma bolsa é definida como "uma rutura patológica da ligação entre o dente e o epitélio sulcular, limitada na sua parte apical por um epitélio de junção", ou então medir uma profundidade de bolsa que corresponde à distância entre o fundo da bolsa e o rebordo gengival da bolsa, permitindo-nos medir a perda de inserção, que reflete assim a destruição tecidual da lesão periodontal (Kwon et al., 2021; Niklaus P. Lang et al., 2021).

São realizadas seis medições por dente: méso-vestibular, intermédio-vestibular, disto-vestibular, méso-palatina/lingual, intermédio-palatina/lingual e disto-palatina/lingual. Estas medições são consideradas fisiológicas numa situação clinicamente saudável quando estão entre 1 e 3 mm. Acima disso, já podemos falar de

bolsa periodontal. A sonda periodontal permite também medir uma eventual recessão gengival, colocando o instrumento entre a parte coronária da gengiva marginal e a junção amelo cementaria. A soma da profundidade da sondagem e da recessão representa a perda de inserção (Niklaus P. Lang et al., 2021; Socransky et al., 1998; Wolf & Hassell, 2006).

As medições das lesões de furca são realizadas com a ajuda de uma sonda de Nabers e são classificadas de acordo com a classificação de Lindhe (tabela 5), (Hamp et al., 1975).

Tabela – 5: Classificação de Lindhe sobre os graus de lesões de furca, (adaptada de Hamp et al., 1975).

Grau	Tipo de lesões de furca
I	Perda horizontal de suporte, não excedendo um terço da largura do dente
II	Perda horizontal de suporte, excedendo um terço da largura do dente, mas não atingindo a largura total do espaço inter-radicular
III	Destruição horizontal de um lado ao outro da área da furca

7.3. Exame radiográfico

O exame radiográfico é um complemento ao exame clínico e à sondagem, permitindo visualizar a altura das cristas interproximais e avaliar as perdas ósseas, avaliando o nível do osso ao redor do dente. Pode incluir radiografias panorâmicas, radiografias peri apicais com a técnica do paralelismo e radiografias *bitewing* (Kwon et al., 2021).

7.4. Os exames biológicos

Os exames biológicos contribuem para o diagnóstico da doença periodontal. Eles consistem em uma avaliação quantitativa e qualitativa de uma componente biológica, como o fluido gengival, onde se medem marcadores biológicos como os marcadores de inflamação (proteína C-reativa, interleucinas, prostaglandina), enzimas que degradam as estruturas teciduais (colagenases, elastase), produtos do catabolismo tecidual, enzimas citoplasmáticas e recetores dos leucócitos polimorfo nucleares. Os testes microbiológicos permitem a identificação das bactérias envolvidas na origem das doenças periodontais no hospedeiro (Kwon et al., 2021; Lang & Bartold, 2018).

8. Tratamento

O tratamento das doenças periodontais tem como objetivo controlar a evolução da doença através do tratamento não cirúrgico, promover o retorno a um estado periodontal saudável e tratar os danos deixados pela doença através do tratamento cirúrgico, além de prevenir recidivas por meio de terapias periodontais de suporte (Kwon et al., 2021).

8.1. Destatarização

O tártaro é definido pela mineralização da placa dentária e deve ser removido, pois representa um ambiente favorável para a sustentação de bactérias patogênicas que podem aderir a ele. Esta é a primeira etapa de um tratamento periodontal. O tártaro é removido com o uso de ultrassons ou curetas manuais. A remoção do tártaro liberta imediatamente a gengiva, diminuindo a inflamação local e os sangramentos gengivais. Em seguida, é realizado o polimento dos dentes para tornar as superfícies lisas e limitar a formação de nova placa dentária (Kwon et al., 2021; Niklaus P. Lang et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006).

8.2. Alisamento radicular

O alisamento radicular permite eliminar o tártaro e a placa dentária das superfícies radiculares quando há presença de bolsas periodontais. Este procedimento pode ser realizado com o uso de ultrassônicos ou de curetas manuais (Kwon et al., 2021).

8.3. Cirurgia

A complexidade das superfícies radiculares diminui a eficácia do tratamento subgengival. O objetivo das terapias cirúrgicas é alcançar melhor as lesões periodontais e regenerar os tecidos (gengiva e osso) através de cirurgias corretivas subtrativas ou ressectivas e cirurgias corretivas aditivas ou indutivas. As características anatômicas presentes nos dentes tornam o tratamento não cirúrgico mais difícil e aumentam o risco de deixar tártaro subgengival. Além disso, a cirurgia periodontal permite modificar a estrutura periodontal, facilitando um melhor controle da placa pelo paciente e reduzindo a profundidade da bolsa periodontal (Kwon et al., 2021; Niklaus P. Lang et al., 2021).

8.4. Terapias periodontais de suporte

As terapias periodontais de suporte (TPS) fazem parte do tratamento periodontal de um paciente e também do seu acompanhamento multidisciplinar. O objetivo das TPS é reduzir o risco de recidiva e a perda dentária, assim como melhorar a detecção precoce de outras doenças bucais. As TPS são importantes para continuamente motivar o paciente na escovagem e na sua higiene oral geral, pois é essencial que o controle da placa bacteriana seja compatível com a sua saúde periodontal. Uma avaliação do estado de saúde geral e da saúde oral, especialmente periodontal, é realizada. É possível realizar novas medições através da sondagem (Kwon et al., 2021; Niklaus P. Lang et al., 2021).

C. Relação entre a doença de Crohn e a doença periodontal

A hipótese de uma relação entre a DC e a DP é facilmente estabelecida, pois foram identificados mecanismos imunológicos sistêmicos de inflamações crônicas e aberrantes das mucosas. Estas duas patologias compartilham fatores genéticos, ambientais, fisiológicos comuns às duas doenças, tais como o tabaco, o stress, a alimentação, bem como a presença de microbiotas disbióticas. Estas duas doenças partilham, portanto, etiologias e patogenias comuns e similares. Vamos estudar uma potencial bidirecional e verificar se a DC influencia a DP e vice-versa (Ozayzan et al., 2024; B. Sun et al., 2021).

1. Disbiose oral e intestinal

Estudando as vias de inflamação sistêmica na DC e na DP, verifica-se que estas duas vias são quase idênticas, utilizando os mesmos mecanismos imunológicos através de células sentinelas da imunidade para destruir micro-organismos patogênicos presentes em abundância na flora disbiótica oral ou intestinal (X. Chen et al., 2022).

A disbiose oral e intestinal está diretamente correlacionada com a destruição crônica e inflamatória do epitélio na DC e na DP, devido a uma diminuição global da diversidade das espécies da microbiota comensal e a um aumento das espécies patogênicas (Curtis et al., 2020; Hu et al., 2022).

No estudo de Imai J et al. (2021), foi relatado que os pacientes com DC apresentam disbiose oral em comparação com os sujeitos saudáveis (Imai et al., 2021).

No estudo de Hu S et al. (2022) trinta e duas espécies bacterianas da microbiota oral em pacientes com DC revelaram-se diferentes e mais abundantes em comparação com indivíduos saudáveis. Eles também identificaram bactérias orais presentes na microbiota intestinal por colonização ectópica, o que sugere uma influência da microbiota da cavidade oral na DC. Assim, foi levantada a hipótese de que as bactérias orais chegam ao intestino devido ao aumento e abundância das espécies bacterianas orais e sua virulência, ocorrendo uma translocação direta de espécies bacterianas orais para o intestino, resultando em uma colonização intestinal por essas bactérias (Hu et al., 2022).

No estudo de Said et al. (2014) constatou-se uma prevalência aguda de *Prevotella* e *Veillonella* e uma diminuição de *Streptococcus* e *Haemophilus* na microbiota oral de pacientes com DC (Zhou & Zhi, 2016).

No estudo de Zhang et al. (2019) foi revelada uma redução das bactérias *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium* e *Porphyromonas* na DC ativa na microbiota oral. Estes estudos destacam uma disbiose do microbioma oral ocorrendo na DC e revelam que a microbiota oral pode ser usada em um modelo preditivo para o diagnóstico de DC com uma precisão superior a 70%. Nenhuma espécie bacteriana sozinha induz a DC ou a periodontite; essas doenças requerem interações com complexos bacterianos que levam a uma disbiose da flora em um ambiente ambiental e geneticamente predisposto, (Hu et al., 2022).

No estudo de Imai J et al. (2021), foi constatada uma semelhança significativa entre as microbiotas orais e intestinais em pacientes com DC, o que demonstra a efetiva ligação do eixo boca-intestino e sua comunicação (Imai et al., 2021).

Stein et al. (2015) mostraram que 62,6% dos pacientes com DC apresentam a bactéria *Porphyromonas gingivalis* nas amostras de placa subgingival coletadas (Leibovitzh et al., 2022).

Existe uma difusão e translocação entérica da bactéria *Porphyromonas gingivalis*, pois diariamente, o homem engole aproximadamente 600 vezes e produz entre 1 e 1,5 litros de saliva, que contém enzimas, citocinas e bactérias da flora oral. É assim que se estabelece o eixo oral-intestinal e sua comunicação. A presença de ácido gástrico no estômago evita que 99,9% das bactérias da flora oral cheguem ao intestino. No entanto, foi demonstrado que *Porphyromonas gingivalis* resiste a essa acidez, o que lhe confere a capacidade de translocação intestinal. *Porphyromonas gingivalis* altera a integridade do epitélio intestinal e contribui para sua inflamação (Huang et al., 2024).

O estudo de Stein et al. (2010) mostrou que 36,7% dos pacientes apresentavam lesões orais dos tecidos moles, dos quais 27,2% tinham edema gengival e 20,4% hiperplasia da mucosa oral em sujeitos com DC, e que a mutação do gene *CARD15* foi associada negativamente à presença de *Prevotella intermedia* (Leibovitzh et al., 2022).

2. Influência da doença de Crohn na doença periodontal

O estado inflamatório crônico criado por uma disbiose oral-intestinal em sujeitos com DC pode ter efeitos sistêmicos distantes do local intestinal, exacerbando a inflamação periodontal. Isso pode impactar a progressão da DP e agravar a saúde oral e periodontal.

2.1. Déficit imunitário

O estudo de Van Dyke et al. (2018) indica que a concentração de prostaglandina E2 (PGE2) no líquido sulcular dos pacientes com DP e DC é quatro vezes maior do que no grupo de controle que apresenta apenas DP. Este metabólito do ácido araquidônico revela o grau de inflamação, e sua concentração no sulco está correlacionada com os episódios ativos de DP. Isso indica que a inflamação e a destruição tecidual em pacientes com DC e DP são mais significativas. Além disso, a função de quimiotaxia dos granulócitos neutrófilos seria inibida pela bactéria periodontal *Wolinella* em pacientes com MICI, o que também agrava as manifestações periodontais (Curtis et al., 2020; Ozayzan et al., 2024).

Brito e Figueredo (2013) destacaram uma menor quantidade de IL-4 no fluido crevicular dos sujeitos com DC e DP em comparação aos sujeitos com apenas DP. O papel desta citocina é regular a imunidade inata ou adquirida, a diferenciação dos linfócitos, mas também a produção e secreção de colágeno. Como a DP é causada pela destruição do colágeno, levando à perda de inserção, a concentração reduzida de IL-4 tem um efeito no aumento da destruição dos tecidos de suporte do dente, e, portanto, na iniciação e progressão da DP em pacientes com DC (Ozayzan et al., 2024).

O estudo de Figueredo et al. (2022) demonstrou uma correlação positiva entre a presença de IL-6 no líquido crevicular gengival e o interferon gama (IFN- γ), uma citocina, produzida por células T e células NK em resposta a infecções, no soro em pacientes com DC, e nenhuma correlação entre o líquido crevicular gengival e os níveis de citocinas séricas em indivíduos saudáveis (Ozayzan et al., 2024).

O estudo de Brandtzaeg (1965), destaca que as células imunológicas presentes na mucosa intestinal também estão presentes na gengiva inflamatória. A exposição excessiva a microbiota disbiótica cria uma hipersensibilidade e, portanto, uma resposta imunológica exagerada e aberrante às bactérias exógenas (Tan et al., 2021).

2.2. Prevalência no aspeto clínico

O estudo de Hu S et al. (2022) revela que 50% dos pacientes com DC apresentam manifestações orais, como aftas, ulcerações profundas, edema labial e mucogengivites (Hu et al., 2022).

Os estudos de Flemmig et al. (1991) mostraram que 13,9% dos pacientes com DC têm pelo menos um sítio com profundidade de bolsa ≥ 4 mm à sondagem com BOP (sangramento à sondagem) em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, 15,4% dos pacientes com DC têm pelo menos um sítio com CAL (perda de inserção clínica) ≥ 2 mm em comparação com indivíduos saudáveis, e 11,9% de sítios a mais com perda de inserção. Também foi observado que 63% dos pacientes com DC apresentam placa dentária supragengival em comparação com indivíduos saudáveis, o que pode ser explicado pela fragmentação das refeições e, portanto, pelo aumento da frequência das refeições ao longo do dia. Por outro lado, Brito et al. (2008) mostraram que o IP (índice de placa) era mais baixo em indivíduos com DC (Flemmig et al., 1991; Ozayzan et al., 2024).

O estudo de Grössner-Schreiber et al. (2006) destacou uma prevalência mais elevada de cáries na dentina em pacientes com DC (OR= 2,37 (IC de 95%): 1,0-5,8, $p=0,033$) (Ozayzan et al., 2024).

O estudo de Vavricka et al. (2013) mostrou que as DII são um fator de risco importante para a gengivite (OR= 5,26 (IC de 95%): 1,62-17,11, $p= 0,006$) e aumentam o risco de desenvolver periodontite (OR= 3,35 (IC de 95%): 1,60-7,03, $p=0,001$) (Ozayzan et al., 2024).

O estudo de Chi et al. (2018) relatou um risco elevado de desenvolver DP em indivíduos com DC em comparação com aqueles com DII em geral (Ozayzan et al., 2024). O estudo de Koutsochristou et al. (2015) mostrou que o índice DMFT (Decayed, Missing due to caries, and Filled Teeth) é mais elevado em pacientes com DII do que em pacientes saudáveis (Ozayzan et al., 2024).

No estudo de Z. Wang et al. (2023), a DC está associada a um risco aumentado de periodontite (OR= 1,060 (IC de 95%): 1,017; 1,105; p=0,006), enquanto a UC não está significativamente associada (Z. Wang et al., 2023). Um estudo de Zhang et al. (2020) mostrou que os indivíduos com DC na China apresentam uma prevalência, gravidade e extensão maiores de cáries dentárias e/ou DP em comparação com indivíduos saudáveis (Ozayzan et al., 2024).

3. Influencia da doença periodontal na doença de Crohn

As patologias bucais são bastante frequentes em indivíduos com DII. No entanto, a contribuição das patologias bucais para a inflamação intestinal permanece inexplorada. A patogênese e a questão de saber se a interação entre essas doenças é bidirecional têm sido frequentemente discutidas. O impacto da DP na atividade da DC sugere um efeito sinérgico potencial, onde o ambiente inflamatório na cavidade oral influencia a carga inflamatória sistêmica associada à DC (Flemmig et al., 1991; B. Sun et al., 2021).

Os estudos de Fujino et al. (2003) mostraram que as citocinas produzidas pelos Th17, envolvidas nas lesões periodontais crônicas, também estão implicadas na DC. Os estudos de Colombel et al. (2017) apoiam que os tratamentos inibidores de TNF usados para tratar a DC também mostram resultados no tratamento da DP (Claytor et al., 2023; Feagan et al., 2016).

O estudo de Sohn J et al. (2023) mostrou a presença da bactéria *Haemophilus parainfluenzae* (um abundante comensal oral Gram negativo) na DP, que provoca inflamação intestinal. A colonização intestinal desta bactéria está associada a um aumento dos LT IFN- γ (Sohn et al., 2023).

No estudo de Atarashi et al. (2017) foi demonstrado que a periodontite exacerba a inflamação intestinal ao fornecer linfócitos T patogênicos ao intestino (Sohn et al., 2023).

No estudo de Zhongyuan W et al. (2023), a DP tem uma relação de causalidade com a UC, mas não com a DC. Este estudo mostra que existe uma relação de causalidade bidirecional moderada entre a DP e a DC (Z. Wang et al., 2023).

Lourenço et al. (2018) mostraram que os indivíduos com periodontite apresentam um microbioma intestinal menos variado e um número mais elevado de táxons orais relacionados à destruição e à inflamação periodontal no microbioma intestinal (Sohn et al., 2023).

Bao et al. (2022) demonstraram que a DP cria uma disbiose intestinal pelo influxo de bactérias patogênicas salivares, destacando uma comunicação direta entre a cavidade oral e o trato digestivo (Z. Wang et al., 2023).

No estudo de Imai J et al. (2021), foi demonstrado que uma periodontite precoce pode estar associada a sintomas clínicos mais agudos em indivíduos com DC, aumentando significativamente sua atividade. Eles também observaram que as espécies de *Klebsiella* presentes na saliva dos indivíduos com DC têm uma alta capacidade de induzir Th1 quando colonizam a mucosa intestinal, durante a ingestão e, portanto, a translocação das bactérias para o intestino, o que pode contribuir para o risco de desenvolver DC, provocando inflamação intestinal. As *Enterobacteriaceae* estão significativamente mais presentes na cavidade oral de indivíduos com periodontite e contribuem para o risco de desenvolver DC (Imai et al., 2021).

O estudo de Meurman et al. (1995) constatou uma diferença na composição bacteriana salivar em função da atividade da DC. Há uma presença mais elevada de *Lactobacilos* e *Streptococcus mutans* na saliva durante a fase ativa da DC em comparação com a fase inativa (Meurman et al., 1995).

O estudo de Huang X et al. (2024) destaca o eixo oral-intestinal pela bactéria *Porphyromonas gingivalis*, conhecida como um agente patogênico na DP, mas também

desempenhando um papel nas doenças sistêmicas e na DC (OR= 1,72 a 3,64) (Huang et al., 2024).

4. Prevenção e tratamento pelo médico dentista

Segundo Flemmig (1991), o controle da DP em pacientes com DC pelo médico-dentista não deve diferir do controle periodontal da população em geral. No entanto, o médico-dentista, durante os cuidados periodontais e cirúrgicos, deve considerar os tratamentos do paciente com DC, especialmente se os medicamentos que ele toma provocam distúrbios imunológicos, hemostáticos e anêmicos. Em caso de uso de derivados salicílicos, corticosteroides ou imunossuppressores, a realização de um exame biológico antes de qualquer intervenção é altamente recomendada (Flemmig et al., 1991; Kwon et al., 2021).

4.1. Abordagem geral e terapêutica

As terapias sistêmicas utilizadas para tratar a DC (corticosteroides, imunossuppressores, anticorpos TNF) induzem imunossupressão nos pacientes, o que aumenta o risco de infecções potenciais. O controle do risco infeccioso pelo médico-dentista na DC é, portanto, uma prioridade, devendo incluir o tratamento do estado oral do paciente e a eliminação de todos os focos infecciosos de origem dentária ou periodontal antes da fase de imunossupressão induzida por certos tratamentos sistêmicos (Claytor et al., 2023; Kwon et al., 2021).

Interações medicamentosas na terapêutica da DC podem ocorrer. Para as prescrições de corticosteroides de curta duração, o médico dentista deve assegurar-se de que eles não interferirão no tratamento da DC e que não causarão uma sobredosagem. Em caso de dúvida, é aconselhável que o médico dentista entre em contato com o médico responsável ou o gastroenterologista (Torres et al., 2017).

Se o paciente estiver sendo tratado com metotrexato, a prescrição de amoxicilina para tratamento ou profilaxia é desaconselhada, pois podem ocorrer efeitos colaterais graves, como insuficiência renal. Ela pode ser substituída por clindamicina (Claytor et al., 2023). A prescrição de ciclosporina exige uma monitorização cuidadosa das gengivas

para tratar rapidamente as hiperplasias com tratamento periodontal médico e cirúrgico, se necessário. Outros tratamentos são contraindicados: os AINEs são contraindicados na DC, pois são responsáveis pelo aparecimento de crises agudas e apresentam riscos de hemorragias e úlceras (Claytor et al., 2023; Feuerstein & Cheifetz, 2017).

O stress é considerado um fator ambiental que favorece o aparecimento ou agravamento das crises inflamatórias. Portanto, é essencial controlar o stress em pacientes com DC, estabelecendo uma relação de confiança e escuta. Sessões mais curtas são recomendadas, e o controle da dor por meio da anestesia também é essencial para o bom andamento das sessões de tratamento (Bernstein, 2017; Lewis et al., 2015).

Não existe risco hemorrágico reconhecido em pacientes com DC; a gestão do risco hemorrágico deve seguir as recomendações da DGS.

4.2. Abordagem dentária

A prevalência de DP é mais elevada em pessoas com DC, exigindo atenção especial do médico-dentista na motivação para a higiene. A escovação interdental, que permite a eliminação diária da placa dentária, permanece como o principal tratamento para prevenir o aparecimento de doenças periodontais (gingivites e periodontites). Recomenda-se consultas a cada 6 meses para eliminar todos os fatores de retenção de placa dentária, utilizando a raspagem e polimento das superfícies dentárias. Uma sondagem periodontal deve ser realizada para descartar ou confirmar a presença de DP (Kwon et al., 2021; Wolf & Hassell, 2006; Živić et al., 2023).

As recomendações para a prevenção e o tratamento das patologias periodontais em pacientes com DC são as mesmas que para outros pacientes. Em casos de imunodepressão severa induzida por tratamentos, o controlo da doença periodontal deve ser adaptado. Como estudos mostram que o índice de cárie é mais elevado em pacientes com DC (Živić et al., 2023), os médicos-dentistas devem assegurar que as medidas de higiene oral sejam aplicadas, ou seja, a limpeza interdental com fio ou escovas interdentais e três escovações por dia durante dois minutos, utilizando uma escova de dentes manual ou elétrica e um creme dental fluoretado com 1450 ppm de flúor (Lang & Bartold, 2018; Živić et al., 2023).

4.3. Abordagem do diagnóstico

O médico dentista também desempenha um papel crucial no diagnóstico das lesões bucais. Quando a DC já está diagnosticada, a identificação dessas lesões se torna relativamente evidente, e o profissional deve ser particularmente vigilante durante o exame das mucosas. No entanto, o diagnóstico da DC oral é muito mais complexo quando se manifesta antes das lesões intestinais. Uma biópsia é necessária para confirmar esse diagnóstico, que pode ser difícil de estabelecer devido aos numerosos diagnósticos diferenciais possíveis. Finalmente, apenas a presença de lesões intestinais permite confirmar com certeza o diagnóstico da DC oral. O médico-dentista pode, portanto, desempenhar um papel de triagem e encaminhar o paciente a um especialista em caso de descoberta fortuita de uma dessas lesões. O controle desses pacientes deve ser pluridisciplinar (Papageorgiou et al., 2017; Tan et al., 2021).

Existe um meio de diagnóstico da DC com base na composição microbiana através da coleta de fezes ou biópsias da mucosa intestinal via colonoscopia, mas a coleta da composição salivar é um processo promissor para diagnosticar a DC, graças ao estudo do microbioma oral, que é muito menos invasivo que os métodos atuais (Hu et al., 2022).

Além disso, a inclusão do rastreamento da DP no controle pluridisciplinar dos pacientes com DII é viável. A possibilidade teórica de que a DP possa predispor às DII poderia ser extremamente significativa, considerando o aumento da incidência dessas doenças. Os pacientes com DC são frágeis e têm necessidades específicas. O médico dentista deve acompanhá-los e fornecer conselhos adaptados ao seu perfil, mas o principal responsável pela manutenção da saúde oral continua o próprio paciente. O papel do dentista como cuidador se manifesta na realização de cuidados preventivos e na gestão das diversas complicações bucais (como lesões mucosas, periodontais e cáries). Incluir a despistagem de DP como parte da abordagem pluridisciplinar pode ajudar a identificar precocemente possíveis complicações e a prevenir a exacerbação da doença. O médico dentista deve estar atento às necessidades dos pacientes, orientando-os sobre práticas de higiene oral adequadas e monitorando regularmente sua saúde oral para garantir uma abordagem integrada e eficaz no tratamento da DC e DII (Chang, 2020; Curtis et al., 2020; Hu et al., 2022).

III. CONCLUSÕES

Tendo em conta a progressão da incidência da doença de Crohn, é imperativo que esta patologia e as suas consequências sejam bem compreendidas por todos os profissionais de saúde, de forma a garantir uma abordagem holística, incluindo o aspeto bucodentário. Por outro lado, a doença periodontal, muito difundida na população em geral e frequentemente considerada isolada, não conduz sistematicamente à procura de uma patologia sistémica subjacente aquando do seu diagnóstico.

O estudo da microbiota no desenvolvimento e fisiopatologia das doenças inflamatórias crónicas intestinais (DII) permitiu evidenciar uma combinação complexa de múltiplos fatores genéticos, ambientais e fisiológicos, nomeadamente o tabagismo, o stress, a alimentação e a presença de uma microbiota disbiótico.

A relação entre a doença de Crohn (DC) e a doença periodontal (DP) está estabelecida devido a mecanismos imunológicos comuns da inflamação crónica das mucosas. Os estudos mostram que a disbiose oral e intestinal desempenha um papel crucial na destruição crónica e inflamatória do epitélio oral ou intestinal associada a estas duas doenças. A presença de bactérias orais na microbiota intestinal dos pacientes com DC sugere uma potencial influência bidirecional, onde a DC poderia agravar a DP e vice-versa.

O estado inflamatório crónico causado por uma disbiose intestinal pode exacerbar a inflamação periodontal, influenciando assim a progressão da DP. Os pacientes com DC mostram níveis aumentados de certas citocinas pró-inflamatórias e de bactérias específicas no fluido crevicular, o que agrava as manifestações periodontais. Além disso, os estudos revelam uma elevada prevalência de manifestações orais, como úlceras e hiperplasias, nos pacientes com DC, indicando uma interconexão entre as manifestações clínicas da DC e as patologias bucais e periodontais.

Inversamente, a DP pode também influenciar a DC, as patologias periodontais contribuem para a inflamação intestinal, pois as bactérias patogénicas da cavidade oral podem translocar-se para o intestino, exacerbando assim a DC. A presença de bactérias específicas como a *Porphyromonas gingivalis* em ambos o contexto sublinha a

comunicação entre o eixo oral-intestinal e o seu impacto na inflamação sistêmica. Os estudos mostram que a periodontite pode induzir uma resposta imunológica exacerbada, influenciando a atividade da DC.

Os estudos sugerem, portanto, a existência de uma interação bidirecional entre a doença de Crohn e a doença periodontal, onde cada condição pode potencialmente exacerbar a outra, necessitando de uma abordagem integrada para a gestão destas duas doenças. O estudo das vias de sinalização envolvidas na regulação da inflamação poderia permitir um aprofundamento do conhecimento da fisiopatologia das DII e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras. É importante salientar que a microbiota é extremamente complexa e que a nossa compreensão do seu papel nas DII e na DP está ainda em desenvolvimento.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Adegbola, S. O., Sahnan, K., Warusavitarne, J., Hart, A., & Tozer, P. (2018). Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS19082244>
- Agossa, K., Dendooven, A., Dubuquoy, L., Gower-Rousseau, C., Delcourt-Debruyne, E., & Capron, M. (2017). Periodontal manifestations of inflammatory bowel disease: emerging epidemiologic and biologic evidence. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 313–324. <https://doi.org/10.1111/JRE.12422>
- Aksan, A., Farrag, K., Blumenstein, I., Schröder, O., Dignass, A. U., & Stein, J. (2021). Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 27(24), 3440–3465. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I24.3440>
- Andersen, V., Erichsen, R., Frøslev, T., Sørensen, H. T., & Ehrenstein, V. (2013). Differential Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Among Boys and Girls After Cesarean Delivery. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(1), E8–E10. <https://doi.org/10.1002/IBD.22841>
- Antunes, A., Botelho, J., Mendes, J. J., Delgado, A. S., Machado, V., & Proença, L. (2022). Geographical Distribution of Periodontitis Risk and Prevalence in Portugal Using Multivariable Data Mining and Modeling. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13634. <https://doi.org/10.3390/IJERPH192013634/S1>
- Apatzidou, D. A., Thessaloniki, A., & Correspondence, G. (2022). The role of cigarette smoking in periodontal disease and treatment outcomes of dental implant therapy. *Periodontology 2000*, 90(1), 45–61. <https://doi.org/10.1111/PRD.12449>
- Arnson, Y., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 34(3). <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2009.12.003>
- Azevedo, L. F., Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., Cremers, I., Vieira, A., Peixe, P., Caldeira, P., Lopes, H., Gonçalves, R., Reis, J., Cravo, M., Barros, L., Ministro, P., Lurdes, M., Duarte, A., Campos, M., ... Costa-Pereira, A. (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19(5), 499–510. <https://doi.org/10.1002/pds.1930>

- Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M. P. L., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/NU12020372>
- Ballester Ferré, M. P., Boscá-Watts, M. M., & Mínguez Pérez, M. (2018). Crohn's disease. *Medicina Clínica*, *151*(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2017.10.036>
- Battistini, C., Ballan, R., Herkenhoff, M. E., Saad, S. M. I., & Sun, J. (2020). Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 362, *22*(1), 362. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010362>
- Beaumont, M., Paës, C., Mussard, E., Knudsen, C., Cauquil, L., Aymard, P., Barilly, C., Gabinaud, B., Zemb, O., Fourre, S., Gautier, R., Lencina, C., Eutamène, H., Theodorou, V., Canlet, C., & Combes, S. (2020). Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes*, *11*(5), 1268–1286. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747335>
- Bernstein, C. N. (2017). The Brain-Gut Axis and Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *46*(4), 839–846. <https://doi.org/10.1016/J.GTC.2017.08.006>
- Bernstein, C. N., Singh, S., Graff, L. A., Walker, J. R., Miller, N., & Cheang, M. (2010). A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *The American Journal of Gastroenterology*, *105*(9), 1994–2002. <https://doi.org/10.1038/AJG.2010.140>
- Berthelot, J. M., Jamin, C., Amrouche, K., Le Goff, B., Maugars, Y., & Youinou, P. (2013). Regulatory B cells play a key role in immune system balance. *Joint Bone Spine*, *80*(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/J.JBSPIN.2012.04.010>
- Best, W. R., Bechtel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F. (1976). Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, *70*(3), 439–444. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80163-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1)
- Bueno, L. (2010). Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, *45*(2), 72–77. <https://doi.org/10.1016/J.CND.2010.02.003>
- Caparrós, E., Wiest, R., Scharl, M., Rogler, G., Gutiérrez Casbas, A., Yilmaz, B., Wawrzyniak, M., & Francés, R. (2021). Dysbiotic microbiota interactions in

- Crohn's disease. *Gut Microbes*, 13(1).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949096>
- Chang, J. T. (2020). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2652–2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>
- Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*, 13(1), 1–32. <https://doi.org/10.3390/NU13010249>
- Chen, D., Ma, J., Ben, Q., Lu, L., & Wan, X. (2019). Prior Appendectomy and the Onset and Course of Crohn's Disease in Chinese Patients. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8463926>
- Chen, X., Sun, B., Li, L., Sun, Z., Zhu, X., Zhong, X., & Xu, Y. (2022). The oral microbiome analysis reveals the similarities and differences between periodontitis and Crohn's disease-associated periodontitis. *FEMS Microbiology Letters*, 369, 1–8. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnac054>
- Chen, Y., Cui, W., Li, X., & Yang, H. (2021). Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.761981>
- Cholapranee, A., & Ananthakrishnan, A. N. (2016). Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(9), 2191–2199. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000852>
- Clayton, J., Kumar, P., Ananthakrishnan, A. N., Colombel, J. F., Agrawal, M., & Ungaro, R. C. (2023). Mild Crohn's Disease: Definition and Management. In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 25, Issue 3, pp. 45–51). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00863-y>
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology* 2000, 83(1), 14–25. <https://doi.org/10.1111/PRD.12296>
- Dar, S. H., Maniya, M. T., Merza, N., Musheer, A., Zahid, M., Ahmed, F., Shurjeel, Q., Qazi, S., Ahmed, A., Shah, H., Zafar, A., Iqbal, A. Z., Khan, S. F., Rizwan, T., & Ligresti, R. (2023). The association of antibiotic exposure with new-onset inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and*

- Research in Hepatology and Gastroenterology*, 47(6), 102129.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2023.102129>
- Deepak, P., Park, S. H., Ehman, E. C., Hansel, S. L., Fidler, J. L., Bruining, D. H., & Fletcher, J. G. (2017). Crohn's disease diagnosis, treatment approach, and management paradigm: what the radiologist needs to know. *Abdominal Radiology (New York)*, 42(4), 1068–1086. <https://doi.org/10.1007/S00261-017-1068-9>
- Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Chandar, A. K., Ferri, C., & Cominelli, F. (2015). Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(11), 2708–2717. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000546>
- Dolinger, M., Torres, J., & Vermeire, S. (2024). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, 403(10432). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2)
- Dray, X., & Marteau, P. (2007). *Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique*.
- Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., Dye, B. A., & Genco, R. J. (2018). Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Journal of the American Dental Association*, 149(7), 576-588.e6. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.04.023>
- El Hadad, J., Schreiner, P., Vavricka, S. R., & Greuter, T. (2024). The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 28(1), 27. <https://doi.org/10.1007/S40291-023-00678-7>
- Elzayat, H., Mesto, G., & Al-Marzooq, F. (2023). Unraveling the Impact of Gut and Oral Microbiome on Gut Health in Inflammatory Bowel Diseases. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15153377>
- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., Blank, M. A., Johanns, J., Gao, L.-L., Miao, Y., Adedokun, O. J., Sands, B. E., Hanauer, S. B., Vermeire, S., Targan, S., Ghosh, S., de Villiers, W. J., Colombel, J.-F., Tulassay, Z., ... Rutgeerts, P. (2016). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1602773>
- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, Issue 7, pp. 1088–1103). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>

- Flemmig, T. F., Shanahan, F., & Miyasaki, K. T. (1991). Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(9), 690–697. <https://doi.org/10.1111/J.1600-051X.1991.TB00111.X>
- Fonzi, Luciano., Garberoglio, Riccardo., & Zerosi, Carlo. (1994). *Anatomie microscopique de la dent et du parodonte : corrélations anatomo-cliniques, texte et atlas*. 165.
- Ge, J., Han, T. J., Liu, J., Li, J. S., Zhang, X. H., Wang, Y., Li, Q. Y., Zhu, Q., & Yang, C. M. (2015). Meat intake and risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *The Turkish Journal of Gastroenterology : The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 26(6), 492–497. <https://doi.org/10.5152/TJG.2015.0106>
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0757.2012.00457.X>
- Gomez-Bris, R., Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Rius, C., Sanchez-Martinez, H., & Gonzalez-Granado, J. M. (2023). CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 2696*, 24(3), 2696. <https://doi.org/10.3390/IJMS24032696>
- Gowen, R., Gamal, A., Di Martino, L., McCormick, T. S., & Ghannoum, M. A. (2023). Modulating the Microbiome for Crohn's Disease Treatment. *Gastroenterology*, 164(5), 828–840. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2023.01.017>
- Goyal, H., Lippi, G., Gjymishka, A., John, B., Chhabra, R., & May, E. (2017). Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 4879–4891. <https://doi.org/10.3748/WJG.V23.I27.4879>
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews. Immunology*, 15(1), 30. <https://doi.org/10.1038/NRI3785>
- Hamp, S. -E, Nyman, S., & Lindhe, J. (1975). Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 2(3), 126–135. <https://doi.org/10.1111/J.1600-051X.1975.TB01734.X>
- Hart, A. L., Al-Hassi, H. O., Rigby, R. J., Bell, S. J., Emmanuel, A. V., Knight, S. C., Kamm, M. A., & Stagg, A. J. (2005). Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in

- Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 129(1), 50–65.
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2005.05.013>
- Hart, A. L., & Ng, S. C. (2011). Crohn's disease. *Medicine*, 39(4), 229–236.
<https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2011.01.004>
- Heerasing, N., & Kennedy, N. A. (2017). Interaction Between NOD2 and Smoking in the Pathogenesis of Crohn's Disease. *EBioMedicine*, 21, 49.
<https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2017.06.016>
- Hellsing, C., Örtqvist, A. K., Hagel, E., Mesas-Burgos, C., Gustafsson, U. O., & Granström, A. L. (2022). Delivery mode and risk of gastrointestinal disease in the offspring. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(10), 1146–1152.
<https://doi.org/10.1111/AOGS.14427>
- Honda, K., & Littman, D. R. (2012). The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual Review of Immunology*, 30, 759–795.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-020711-074937>
- Hovde, Ø., & Moum, B. A. (2012). Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol*, 18(15), 1723–1731.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i15.1723>
- Hu, S., Mok, J., Gowans, M., Ong, D. E. H., Hartono, J. L., & Lee, J. W. J. (2022). Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(10), 1628–1636. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac063>
- Huang, X., Li, Y., Zhang, J., & Feng, Q. (2024). Linking Periodontitis with Inflammatory Bowel Disease through the Oral-Gut Axis: The Potential Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Biomedicines*, 12(3).
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12030685>
- Hugot, J.-P., & Viala, J. (2015). *Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien Objectifs pédagogiques--Principaux-éléments-de-la-physio pathologie-et-leurs-interactions.*
- Imai, J., Ichikawa, H., Kitamoto, S., Golob, J. L., Kaneko, M., Nagata, J., Takahashi, M., Gilliland, M. G., Tanaka, R., Nagao-Kitamoto, H., Hayashi, A., Sugihara, K., Bishu, S., Tsuda, S., Ito, H., Kojima, S., Karakida, K., Matsushima, M., Suzuki, T., ... Kamada, N. (2021). A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *JCI Insight*, 6(23).
<https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.148543>

- Khalili, H. (2016). Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Safety*, 39(3), 193. <https://doi.org/10.1007/S40264-015-0372-Y>
- Klement, E., Cohen, R. V., Boxman, J., Joseph, A., & Reif, S. (2004). Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), 1342–1352. <https://doi.org/10.1093/AJCN/80.5.1342>
- Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel, N° 2(2)*, 119–129. <https://doi.org/10.3917/heg.062.0119>
- Kuenzig, M. E., Yim, J., Coward, S., Eksteen, B., Seow, C. H., Barnabe, C., Barkema, H. W., Silverberg, M. S., Lakatos, P. L., Beck, P. L., Fedorak, R., Dieleman, L. A., Madsen, K., Panaccione, R., Ghosh, S., & Kaplan, G. G. (2017). The NOD2-Smoking Interaction in Crohn's Disease is likely Specific to the 1007 fs Mutation and may be Explained by Age at Diagnosis: A Meta-Analysis and Case-Only Study. *EBioMedicine*, 21, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.012>
- Kwon, T. H., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/IDJ.12630>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89, S9–S16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
- Leibovitzh, H., Lee, S. H., Xue, M., Raygoza Garay, J. A., Hernandez-Rocha, C., Madsen, K. L., Meddings, J. B., Guttman, D. S., Espin-Garcia, O., Smith, M. I., Goethel, A., Griffiths, A. M., Moayyedi, P., Steinhart, A. H., Panaccione, R., Huynh, H. Q., Jacobson, K., Aumais, G., Mack, D. R., ... Croitoru, K. (2022). Altered Gut Microbiome Composition and Function Are Associated With Gut Barrier Dysfunction in Healthy Relatives of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 163(5), 1364-1376.e10. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2022.07.004>
- Lewis, J. D., Chen, E. Z., Baldassano, R. N., Otley, A. R., Griffiths, A. M., Lee, D., Bittinger, K., Bailey, A., Friedman, E. S., Hoffmann, C., Albenberg, L., Sinha, R., Compher, C., Gilroy, E., Nessel, L., Grant, A., Chehoud, C., Li, H., Wu, G. D., & Bushman, F. D. (2015). Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental

- Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*, 18(4), 489–500. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2015.09.008>
- Lim, W. C., Wang, Y., Macdonald, J. K., & Hanauer, S. (2016). Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.PUB2>
- Luther, J., Dave, M., Higgins, P. D. R., & Kao, J. Y. (2010). Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(6), 1077–1084. <https://doi.org/10.1002/IBD.21116>
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(11), 1462–1471. <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>
- Manos, J. (2022). The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*, 130(12), 690–705. <https://doi.org/10.1111/APM.13225>
- Matricon, J. (2010). Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine/Sciences*, 26(4), 405–410. <https://doi.org/10.1051/MEDSCI/2010264405>
- Matricon, J., Barnich, N., & Ardid, D. (2010). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self/Nonsense*, 1(4), 299–309. <https://doi.org/10.4161/SELF.1.4.13560>
- Meurman, J. H., Antila, H., Korhonen, A., & Salminen, S. (1995). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *European Journal of Oral Sciences*, 103(4), 253–258. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0722.1995.TB00169.X>
- Miguel, R. (2023, May 19). *Dia Mundial da Doença Inflamatória Intestinal – O contributo do Serviço de Gastreenterologia do HFF no combate a esta doença.* . <https://Hff.Min-Saude.Pt/Dia-Mundial-Da-Doenca-Inflamatoria-Intestinal-o-Contributo-Do-Servico-de-Gastreenterologia-Do-Hff-No-Combate-a-Esta-Doenca/>.
- Mühlemann, H. R. (1951). Periodontometry, a method for measuring tooth mobility. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 4(10), 1220–1233. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(51\)90080-1](https://doi.org/10.1016/0030-4220(51)90080-1)
- Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrusic-Sincic, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 25, pp. 5655–5667). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5655>

- Narula, N., Wong, E. C. L., Pray, C., Marshall, J. K., Rangarajan, S., Islam, S., Bahonar, A., Alhabib, K. F., Kontsevaya, A., Ariffin, F., Co, H. U., Al Sharief, W., Szuba, A., Wielgosz, A., Diaz, M. L., Yusuf, R., Kruger, L., Soman, B., Li, Y., ... Yusuf, S. (2023). Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDS With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 21(10), 2649-2659.e16. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2022.11.037>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Niklaus P. Lang, Tord Berglundh, William V. Giannobile, & Mariano Sanz. (2021). *Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set, 7th Edition* | Wiley. 2021. <https://www.wiley.com/en-us/Lindhe's+Clinical+Periodontology+and+Implant+Dentistry%2C+2+Volume+Set%2C+7th+Edition-p-9781119438885>
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2017). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2017 11:1, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S12328-017-0813-5>
- Orholm et al. (1991). *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*.
- Orholm, M., Binder, V., Sorensen, T. I. A., Rasmussen, L. P., & Kyvik, K. O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35(10), 1075–1081. <https://doi.org/10.1080/003655200451207>
- Ozayzan, F. I., Albishri, A. A., Dallak, A. E., Al-Qahtani, A. S., Mushtaq, M. Y., Dallak, O. E., Altalhi, A. M., Sr., F. I. O., Albishri, A. A., Sr., A. D., ALQAHTANI, A. S., Mushtaq, M. Y., Dallak, O. E., & Altalhi, A. M. (2024). Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Cureus*, 16(2). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.54584>

- Packer, N., & Hoffman-Goetz, L. (2012). Exercise training reduces inflammatory mediators in the intestinal tract of healthy older adult mice. *Canadian Journal on Aging = La Revue Canadienne Du Vieillessement*, 31(2), 161–171. <https://doi.org/10.1017/S0714980812000104>
- Papageorgiou, S. N., Hagner, M., Nogueira, A. V. B., Franke, A., Jäger, A., & Deschner, J. (2017). Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(4), 382–393. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12698>
- Pasvol, T. J., Bloom, S., Segal, A. W., Rait, G., & Horsfall, L. (2022). Use of contraceptives and risk of inflammatory bowel disease: a nested case–control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 55(3), 318. <https://doi.org/10.1111/APT.16647>
- Pecci-Lloret, M. P., Ramirez-Santisteban, E., Hergueta-Castillo, A., Guerrero-Gironés, J., & Oñate-Sánchez, R. E. (2023). Oral Manifestations of Crohn’s Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine 2023, Vol. 12, Page 6450, 12(20)*, 6450. <https://doi.org/10.3390/JCM12206450>
- Pfefferle, P. I., Keber, C. U., Cohen, R. M., & Garn, H. (2021). The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Frontiers in Immunology*, 12, 635935. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.635935>
- Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., & Bonovas, S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3), 647-659.e4. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.04.016>
- Pittayanon, R., Lau, J. T., Leontiadis, G. I., Tse, F., Yuan, Y., Surette, M., & Moayyedi, P. (2020). Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology*, 158(4), 930-946.e1. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.11.294>
- Reners, M., & Brex, M. (2007). Stress and periodontal disease. *International Journal of Dental Hygiene*, 5(4), 199–204. <https://doi.org/10.1111/J.1601-5037.2007.00267.X>
- Rivera-Chávez, F., Lopez, C. A., & Bäumlner, A. J. (2017). Oxygen as a driver of gut dysbiosis. *Free Radical Biology & Medicine*, 105, 93–101. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2016.09.022>
- Roerecke, M., Vafaei, A., Hasan, O. S. M., Chrystoja, B. R., Cruz, M., Lee, R., Neuman, M. G., & Rehm, J. (2019). Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(10), 1574–1586. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000340>
- Rogler, G. (2007). The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier. *Journal of Crohn's and Colitis*, 1(2), 53–60. <https://doi.org/10.1016/J.CROHNS.2007.08.008/2/1-2-FIG003.JPEG>
- Rozich, J. J., Holmer, A., & Singh, S. (2020). Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(6), 832. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000608>
- Sidiq, T., Yoshihama, S., Downs, I., & Kobayashi, K. S. (2016). Nod2: A critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 7, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00367>
- Silness, J., & Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121–135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968/ASSET//CMS/ASSET/CA093B22-E12E-4860-B5FA-8D1BA0EC22F9/00016356408993968.FP.PNG>
- Sipponen, T., Nuutinen, H., Turunen, U., & Färkkilä, M. (2010). Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(12), 2131–2136. <https://doi.org/10.1002/IBD.21300>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/J.1600-051X.1998.TB02419.X>
- Sohn, J., Li, L., Zhang, L., Genco, R. J., Falkner, K. L., Tettelin, H., Rowsam, A. M., Smiraglia, D. J., Novak, J. M., Diaz, P. I., Sun, Y., & Kirkwood, K. L. (2023). Periodontal disease is associated with increased gut colonization of pathogenic *Haemophilus parainfluenzae* in patients with Crohn's disease. *Cell Reports*, 42(2). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112120>
- Sonnenberg, A. (2013). Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(4), 329–342. <https://doi.org/10.1111/APT.12380>
- Soon, I. S., Molodecky, N. A., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). The relationship between urban environment and the inflammatory bowel

- diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 12, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-51>
- Sun, B., Liu, B., Gao, X., Xing, K., Xie, L., & Guo, T. (2021). Metagenomic Analysis of Saliva Reveals Disease-Associated Microbiotas in Patients With Periodontitis and Crohn's Disease-Associated Periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.719411>
- Sun, W., Han, X., Wu, S., & Yang, C. (2016). Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(6), 1085–1094. <https://doi.org/10.1111/JGH.13273>
- Tamzaourte, M., Errabih, I., Krami, H., Maha, F., Maria, L., Benzoubeir, N., Ouazzani, L., Sefiani, A., & Ouazzani, H. (2017). Mutation du gène nod2 chez les patients marocains atteints de la maladie de crohn: Prévalence, étude génotypique et corrélation au phénotype de la maladie. *Pan African Medical Journal*, 27. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.116.9187>
- Tan, C. X. W., Brand, H. S., Kalender, B., De Boer, N. K. H., Forouzanfar, T., & de Visscher, J. G. A. M. (2021). Dental and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Oral Investigations*, 25(9), 5273–5280. <https://doi.org/10.1007/S00784-021-03835-6>
- To, N., Gracie, D. J., & Ford, A. C. (2016). Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(5), 549–561. <https://doi.org/10.1111/APT.13511>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(January), S149–S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A. M., Scharl, M., & Rogler, G. (2014). Steroid use in Crohn's disease. *Drugs*, 74(3), 313–324. <https://doi.org/10.1007/S40265-014-0183-Y>
- Wang, Q., Xu, K. Q., Qin, X. R., Wen-Lu, Yan-Liu, & Wang, X. Y. (2016). Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis.

- Digestive and Liver Disease*, 48(12), 1425–1431.
<https://doi.org/10.1016/J.DLD.2016.08.129>
- Wang, Z., Li, S., Tan, D., Abudourexiti, W., Yu, Z., Zhang, T., Ding, C., & Gong, J. (2023). Association between inflammatory bowel disease and periodontitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 736–743. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13782>
- Weingarden, A. R., & Vaughn, B. P. (2017). Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*, 8(3), 238–252. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290757>
- WHO. (2022). The Burden of The Main Oral Diseases: Edentulism. *Global Oral Health Status Report: Towards Universal Health Coverage For Oral Health By 2030*, 42.
- Wolf, H. F., & Hassell, T. M. (2006). *Color atlas of dental hygiene. Periodontology*. 339. <https://books.google.com/books/about/Periodontology.html?hl=fr&id=o3MnzZjz9ggC>
- Xu, L., Lochhead, P., Ko, Y., Claggett, B., Leong, R. W., & Ananthakrishnan, A. N. (2017). Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(9), 780–789. <https://doi.org/10.1111/APT.14291>
- Zeng, L., Hu, S., Chen, P., Wei, W., & Tan, Y. (2017). Macronutrient Intake and Risk of Crohn's Disease: Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/NU9050500>
- Zhang, L., Hu, C., Zhang, Z., Liu, R., Liu, G., Xue, D., Wang, Z., Wu, C., Wu, X., She, J., & Shi, F. (2023). Association between prior appendectomy and the risk and course of Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 47(3), 102090. <https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2023.102090>
- Zhou, Y., & Zhi, F. (2016). Lower Level of Bacteroides in the Gut Microbiota Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5828959>
- Živić, M., Zdravković, N., Stojanović, B., Milošević, B., Todorović, Ž., Adamović, M., & Zdravković, N. (2023). Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina 2023, Vol. 59, Page 2154*, 59(12), 2154. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA59122154>

Anexo 1

Índice de Best: (Best et al., 1976).

Crítérios	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Soma	Coefficiente Multiplicador	Total
Número de fezes líquidas ou molas									2	
Dores abdominais: 0= Ausentes 1= Leves 2= Moderadas 3= Intensas									2	
Bem-estar geral: 0= Bom 2= Médio 3= Mediocre 4= Mal 5= Muito mal									2	
Outras manifestações: -Artrites ou artralguas -Iritis ou uveíte -Eritema nodoso, pioderma, aftas bucais -Fissuras, fistulas, abscessos anais ou peri retais -Outra fistula intestinal -Febre (> 38°C durante a semana)									20	
Tratamento antidiarreico: 0= Não 1= Sim									30	
Massa abdominal: 0= Ausente 1= Dúvida 5= Certa									10	
Queda do hematócrito									6	
Peso (100 peso atual / peso teórico)									1	
									Total	

Disbiose oral e intestinal: relação entre a doença de Crohn e a doença periodontal.