



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**CARACTERIZAÇÃO DO MICROBIOMA ORAL E PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM PATOLOGIA
GASTRINTESTINAL DO CENTRO HOSPITALAR
TONDELA-VISEU: UM ESTUDO COMPARATIVO**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Rúben Emanuel Morgado Martins

Viseu, 2023



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**CARACTERIZAÇÃO DO MICROBIOMA ORAL E PERFIL
INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM PATOLOGIA
GASTRINTESTINAL DO CENTRO HOSPITALAR
TONDELA-VISEU: UM ESTUDO COMPARATIVO**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Rúben Emanuel Morgado Martins

Orientador: Professor Doutor Nélio Jorge Veiga

Coorientadoras: Doutora Ana Peixoto Gomes; Dra. Paula Ministro;

Professora Doutora Maria José Correia

Viseu, 2023



Epígrafe

“Pensava que quando se sonha tão grande a realidade aprende.”

Valter Hugo Mãe



Dedicatória

Aos dois pais que tive, à minha amada mãe e às minhas amadas irmãs – dedico este trabalho e todas as conquistas na minha vida.

Agradecimentos

Quero aqui deixar testemunho do meu profundo agradecimento e da minha profunda gratidão para com cada pessoa que de alguma forma tornou este caminho e a concretização deste sonho um pouco mais fácil e feliz.

Obrigado, **Professor Doutor Nélio Jorge Veiga**, pelo apoio incondicional ao longo do meu percurso académico. Obrigado pelo tempo que privamos juntos, pela disponibilidade incondicional e pela orientação de excelência.

Obrigado, **Professora Doutora Ana Peixoto Gomes**, por toda a disponibilidade, orientação e profissionalismo para comigo e com o projeto. Sem os seus conhecimentos e a sua metodologia de trabalho este projeto não seria possível.

Obrigado, **Professora Doutora Maria José**, pela partilha do seu vasto conhecimento e pela disponibilidade e interesse demonstrados no projeto.

Obrigado, **Dra. Paula Ministro e Funcionários do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu**, pela partilha da sabedoria, ajuda, disponibilidade e prestabilidade no processo de recolhas.

Obrigado, **Professora Doutora Anna Moura**, por me ter disponibilizado todo o material clínico necessário para a realização das recolhas dos pacientes.

Obrigado, **Dr. Pedro Lopes**, por sempre se mostrar disponível para ajudar no projeto, pela partilha de conhecimentos e pela ajuda na recolha de dados.

Obrigado, **Universidade Católica Portuguesa**, por ter providenciado todas as condições para o desenvolvimento desta monografia, incluindo o usufruir de um laboratório de alta qualidade e prestígio – **SalivaTec**. Aproveito para agradecer à totalidade de esta mesma equipa o apoio prestado em todas as fases do meu trabalho.

Obrigado, **Funcionários da Clínica Dentária Universitária**, por todo o suporte técnico e disponibilidade durante as consultas deste projeto.

Obrigado, **Pedro Pereira**, meu enorme padrinho por toda a ajuda e companhia não só na realização deste projeto, mas durante toda a minha vida académica.

Obrigado aos **Meus Amigos**, (Ana, Bárbara, Gustavo, Kaoane) não só a estes e outros que Viseu me deu, mas a todos que fizeram parte desta caminhada pelo companheirismo, por todo o suporte e pelos longos anos de amizade que tive o prazer de viver.

Obrigado, **Madalena e Mariana**, porque estiveram sempre a torcer por mim, porque nunca duvidaram e por serem as melhores irmãs do mundo.

Obrigado, **Mãe**, sem ti isto nunca seria possível, devo-te o mundo!

Obrigado, **Família**, com vocês ao meu lado foi indubitavelmente mais fácil!

Resumo

A saúde e microbioma oral de indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) são menos diversificados e podem encontrar-se em desequilíbrio comparativamente a indivíduos saudáveis. Este estudo visa caracterizar a saúde oral de pacientes com DII, permitindo o estabelecimento de um protocolo personalizado de cuidados de saúde oral. Devido à influência do microbioma nesta patologia, este trabalho visa também caracterizar e correlacionar o microbioma oral de pacientes com DII saúde oral e sistémica. Por fim, e tratando-se de um processo inflamatório, a caracterização do perfil de biomarcadores inflamatórios em amostras de saliva dos pacientes com DII foi realizada e correlacionada com a saúde oral e sistémica.

Este estudo observacional transversal assentou em 3 estratégias de recolha de dados: as características sociodemográficas, comportamentos de saúde oral e hábitos diários bem como os aspetos de saúde sistémica foram avaliados através um questionário; um exame intraoral com vista à condição dentária geral e periodontal; e a recolha de saliva e biofilme de pacientes diagnosticados com DII que frequentam a consulta de Gastroenterologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Foram avaliados 129 pacientes com DII, dos quais 65,9% com Doença de Crohn e 34,1% com Colite Ulcerativa. 83,7% dos participantes padecem de doença periodontal e 35,7% e 82,2 % dos participantes no estudo tinham pelo menos uma peça dentária cariada e uma ausente, respetivamente.

Foi possível verificar que a cavidade oral de pacientes com DII possui abundâncias aumentadas dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, filos estes que incluem as bactérias patogénicas fortemente associadas à DII. Foi ainda possível concluir que o perfil inflamatório de pacientes com DII é distinto de pacientes sem DII com e sem doença periodontal.

Este estudo permitiu gerar novos conhecimentos sobre a DII, abrindo novos caminhos para futuros trabalhos com vista a adequar protocolos terapêuticos a cada paciente, contribuindo para uma medicina de precisão e personalizada.

Palavras Chaves: Doença Inflamatória intestinal, disbiose, saliva, microbioma oral, perfil inflamatório



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Abstract

The oral health and microbiome of individuals with Inflammatory Bowel Disease (IBD) are less diverse and may be out of balance compared to healthy individuals. This study aims to characterize the oral health of patients with IBD, allowing the establishment of a personalized oral health care protocol. Due to the influence of the microbiome in IBD, this work also aims to characterize and correlate the oral microbiome of IBD patients with oral and systemic health. Finally, as an inflammatory process, the salivary inflammatory profile of IBD patients was also characterized and correlated with oral and systemic health.

This cross-sectional observational study was based on 3 data collection strategies: sociodemographic characteristics, oral health behaviors and daily habits, as well systemic health aspects were assessed through a questionnaire; an intraoral examination for dental and periodontal condition assessment; and the collection of saliva and biofilm samples from IBD patients who attend the Gastroenterology service at Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

129 patients were evaluated, in which 65.9% with Crohn's Disease and 34.1% with Ulcerative Colitis. 83.7% of participants suffer from periodontal disease and 35.7% and 82.2% of the participants had at least one decayed and missing tooth, respectively.

It was possible to verify that the oral cavity of IBD patients has increased abundances of Firmicutes and Bacteroidetes phyla, which include pathogenic bacteria strongly associated with IBD. It was also possible to verify that the salivary inflammatory profile of patients with IBD is different from patients without IBD with and without periodontal disease.

This study had generated new insights on IBD, opening new perspectives for future works with the aim to develop adequate therapeutic protocols for each patient, towards a precision and personalized medicine.

Keywords: Inflammatory bowel disease, dysbiosis, saliva, oral microbiome, inflammatory profile

Índice Geral

Epígrafe	v
Dedicatória.....	vi
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Abreviaturas.....	xv
Introdução.....	2
Doença Inflamatória Intestinal.....	2
Doença de Crohn	3
Colite Ulcerativa	4
Doença inflamatória intestinal e saúde oral.....	5
Doença inflamatória intestinal e doença periodontal e cárie dentaria	7
Calprotectina	8
Objetivos.....	10
Materiais e Métodos.....	14
1. Caraterização da população.....	14
1.1 População em estudo	14
1.2 Recolha de dados.....	15
1.2.1 Avaliação sociodemográfica, comportamentos de saúde oral e hábitos diários	15
1.2.2 Avaliação saúde sistémica	15
1.2.3 Avaliação da saúde oral	15
1.2.4 Avaliação do microbioma oral da saliva e biofilme	19
1.2.4.1 Recolha de amostras de saliva e de biofilme	19
1.2.4.2 Quantificação da carga microbiana em amostras de saliva de paciente com DII	20
.....	20

Resultados	24
1.1 Caracterização Sociodemográfica da População	24
1.2 Caracterização da saúde geral do dador	26
1.4 Caracterização da população quanto á medicação tomada pelos participantes	28
1.5 Caracterização da população quanto aos hábitos tabágicos e consumo de álcool	29
1.6 Caracterização da população quanto às alterações hormonais	31
1.7 Caracterização da população quanto à higiene oral	32
1.8 Caracterização da população quanto à saúde oral	37
1.9 Caracterização da população sem DII	41
2. Caracterização do microbioma oral	45
3. Caracterização do perfil inflamatório de pacientes com DII	47
Discussão	52
Conclusões	62
Referências Bibliográficas	66
Anexos	74

Índice de figuras

Figura 1 - Quantificação da carga total bacteriana (rRNA 16S) (Figura 1A) e dos filos Firmicutes (Figura 1B) e Bacteroidetes (Figura 1C) de amostras de saliva de pacientes com CU, DC, sem DII (S/ DII) e sem DII com DP (S/ DII C/DP).....	45
Figura 2 - Comparação da quantificação da carga total bacteriana e dos filos Firmicutes e Bacteroidetes de amostras de saliva de pacientes com CU com e sem DP e DC com e sem DP.....	46
Figura 3 - Quantificação das proteínas inflamatórias em pacientes sem DII e sem DP (A), sem DII e com DP (B), com CU (C) e com DC (D).....	48

Índice de tabelas

Tabela I - Estadio da periodontite. Classificação da doença consoante a sua severidade e complexidade.....	16
Tabela II - Grau da periodontite. Representa o risco de progressão da doença.....	17
Tabela III - Primers.....	20
Tabela IV - Caracterização Sociodemográfica da População.....	24
Tabela V - Associação entre o Tipo de DII e o Género.....	25
Tabela VI - Caracterização da Saúde Geral do Dador.....	26
Tabela VII - Caracterização da população quanto á medicação.....	28
Tabela VIII - Caraterização da população quanto aos hábitos tabágicos e consumo de álcool.....	29
Tabela IX - Associação entre o tipo de DII e os hábitos tabágicos.....	30
Tabela X - Caracterização da população quanto às alterações hormonais.....	31
Tabela XI - Caracterização da população quanto á higiene oral.....	32
Tabela XII - Associação entre o tipo de DII e os hábitos de escovagem diária.....	33
Tabela XIII - Associação entre o tipo de DII e os hábitos de uso de fio dentário.....	34
Tabela XIV - Associação entre o tipo de DII e a última visita ao médico dentista.....	34
Tabela XV - Associação entre o tipo de DII e dor na região da face ou interior da boca...35	35
Tabela XVI - Associação entre o tipo de DII e a sensação de boca seca.....	35
Tabela XVII - Associação entre o tipo de DII e a alteração de paladar.....	36
Tabela XVIII - Caracterização da população quanto á saúde oral.....	37

Tabela XIX - Associação entre o tipo de DII e a necessidade de tratamento médico dentário	38
Tabela XX - Associação entre o tipo de DII e a necessidade de reabilitação protética	39
Tabela XXI - Associação entre o tipo de DII e a presença de DP	39
Tabela XXII - Associação entre o tipo de DII e o tipo de diagnóstico periodontal	40
Tabela XXIII - Associação entre o tipo de DII e a presença de doença periodontal e a presença de doença periodontal em pacientes sem DII	43
Tabela XXIV - Associação entre o tipo de DII e o tipo de diagnóstico periodontal e o diagnóstico periodontal de pacientes sem DII	44

Índice de anexos

Anexo 1 - Questionário aplicado aos participantes	74
Anexo 2 - Tabela da Caracterização do microbioma oral	96

Abreviaturas

UCP	Universidade Católica Portuguesa
DII	Doença inflamatória intestinal
DC	Doença de Crohn
CU	Colite Ulcerativa
DP	Doença Periodontal/Periodontite
Fc	Calprotectina Fecal
TNF	Fatores de necrose tumoral
HbA1c	Hemoglobina A1c
CDU-UCP	Clínica Dentária Universitária da Universidade Católica Portuguesa
IL	Interleucina
POS	Perda óssea radiográfica
PS	Profundidade de sondagem



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.



INTRODUÇÃO



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Introdução

A cavidade oral estabelece a ligação entre as substâncias exógenas ingeridas e o ambiente interno humano e tem sido considerada um alvo valioso para a exploração microbiana humana (1).

O trato gastrointestinal (GI) é o maior órgão imunológico do corpo humano, logo existem múltiplas e diversificadas doenças que podem afetar este órgão. Uma delas é a Doença Inflamatória Intestinal (DII). Estudos revelam que a composição microbiana oral de doentes com DII é menos diversificada que a de indivíduos saudáveis, podendo também produzir mais substâncias que promovem stress oxidativo e virulência, ambos prejudiciais aos tecidos orais. Assim, o microbioma oral pode encontrar-se desequilibrado em doentes com DII (1,2).

Doença Inflamatória Intestinal

A DII resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. É uma doença vitalícia que ocorre no início da vida em homens e mulheres. A incidência e a sua prevalência aumentaram acentuadamente na segunda metade do século 20 e, desde o início do século 21, a DII tem sido considerada uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes, com incidência acelerada em países recém-industrializados (3,4).

A etiopatogenia do distúrbio é muito mal compreendida e as razões para o aumento da frequência em países industrializados são provavelmente multifatoriais. Os mecanismos propostos que impulsionam o aumento da incidência de DII incluem o aumento do uso de antibióticos, diminuição da exposição a parasitas e outras infeções, mudanças na dieta, incluindo a adoção de alimentos preparados que incluem emulsificantes e surfactantes, todos os quais contribuem para alterações no microbioma intestinal (5).

Estas alterações no microbioma intestinal provocam a inflamação da mucosa do intestino o que por sua vez potencializa episódios de dor abdominal, diarreia, fezes sanguinolentas, perda de peso e influxo de neutrófilos e macrófagos que produzem citocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres que resultam em inflamação e ulceração (4).

Ocasionalmente, a gravidade destes sintomas é muito alta, o que pode levar os pacientes ao internamento sendo que, o diagnóstico diferencial ajuda no tratamento da doença de maneira mais eficaz (4,6).

Relativamente ao diagnóstico diferencial, a DII clinicamente manifesta-se como Doença de Crohn (DC) ou Colite Ulcerativa (CU). O diagnóstico diferencial é um sério desafio porque DC e CU têm semelhanças significativas em termos de suas características clínicas, endoscópicas e histológicas. No entanto existem algumas diferenças (4,6).

Doença de Crohn

A DC é uma doença intestinal inflamatória crónica, descrita pela primeira vez como ileíte regional por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer em uma série de casos apresentados na reunião anual da *American Medical Association* em 1932 (7).

Há muita variação na incidência e prevalência de DC com base na região geográfica, ambiente, população migrante e grupos étnicos (8).

A DC pode causar inflamação transmural e afetar qualquer parte do GI (mais comumente, o íleo terminal ou a região perianal) num tipo não contínuo. É frequentemente associada a complicações como abscessos, fístulas e estenoses e resulta da interação de fatores ambientais, sistema imunológico, genes de suscetibilidade e alterações do microbioma do hospedeiro, levando ao rompimento da mucosa intestinal (7–9).

Em termos de distribuição da doença, 25% dos pacientes têm apenas colite, 25% são apenas ileíte e 50% têm ileocolite. Aproximadamente um terço dos pacientes têm envolvimento perianal e 5-15% têm envolvimento da área oral ou gastroduodenal (8).

A doença é caracterizada pela alternância de períodos de crises e remissões influenciadas por uma patogénese complexa na qual a inflamação desempenha um papel fundamental. A evolução da doença de Crohn é mediada por uma alteração complexa da resposta inflamatória que se caracteriza por alterações da imunidade inata da barreira da mucosa intestinal (7).

Os sintomas variam, mas geralmente incluem diarreia, dor abdominal, perda de peso, sangue ou muco nas fezes, dor perineal, secreção e irritação resultantes de fístula perianal. Manifestações extraintestinais da doença incluem artrite, uveíte e erupção cutânea (10).

Os fatores de risco implicados na DC incluem tabagismo, dieta pobre em fibras e rica em carboidratos, microbioma alterado e medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides. Quanto ao prognóstico da DC, esta causa incapacidade significativa, com 75% dos portadores sendo totalmente capazes de trabalhar no ano do diagnóstico e 15% das pessoas incapazes de trabalhar após 5 a 10 anos de doença. Pelo menos 50% das pessoas com DC requerem tratamento cirúrgico durante os primeiros 10 anos da doença, e aproximadamente 70% a 80% necessitarão de cirurgia durante a vida (11,12).

Os objetivos da intervenção terapêutica serão induzir a remissão, prevenir a recorrência, permitir o retorno às atividades normais e melhorar a qualidade de vida, minimizando os efeitos adversos do tratamento (13).

Colite Ulcerativa

A CU é uma doença inflamatória crônica idiopática que afeta o cólon, afetando mais comumente adultos com idade entre 30 e 40 anos não existindo predominância de sexo e resultando em incapacidade. É caracterizada por inflamação recidivante e remitente da mucosa, começando no reto e estendendo-se aos segmentos proximais do cólon (14).

As mais altas incidências de CU foram relatadas no norte da Europa (24,3 por 100.000), Canadá (19,2 por 100.000) e Austrália (17,4 por 100.000). As taxas de prevalência são mais altas na Europa (505 por 100.000), Canadá (248 por 100.000) e EUA (214 por 100.000) (14).

De modo geral, 8–14% dos pacientes com CU têm histórico familiar de DII e parentes de primeiro grau têm quatro vezes mais risco de desenvolver a doença (15,16).

A incidência crescente de CU em todo o mundo sugere a importância dos fatores ambientais no seu desenvolvimento. Ser ex-fumador é um dos fatores de risco mais fortes associados à CU, enquanto os fumadores ativos têm menor probabilidade de desenvolver esta patologia em comparação com ex-fumadores e não fumadores. Fumadores ativos também têm um desenvolvimento da doença mais branda (14).

Fármacos, como anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e anti-inflamatórios não esteroides, foram todas associadas a um risco aumentado de CU, enquanto a exposição a antibióticos não (14).

A apresentação clássica da CU inclui sintomas de diarreia sanguinolenta com ou sem muco, urgência retal, tenesmo e graus variáveis de dor abdominal que geralmente é aliviada pela defecação. Talvez subestimado, uma minoria de pacientes pode apresentar constipação (17).

Normalmente, os sintomas apresentam-se como ataques intermitentes que podem se tornar mais frequentes e, ocasionalmente, tão graves que requerem hospitalização (18).

Manifestações menos comuns, mas importantes, incluem complicações renais, pulmonares e vasculares (19).

Os objetivos do tratamento na CU concentram-se em melhorar a qualidade de vida, alcançar a remissão livre de esteroides e minimizar o risco de cancro. Durante a avaliação endoscópica inicial, é importante delinear a margem proximal da inflamação. Se a inflamação for limitada abaixo da flexura esplênica, ela é considerada "distal" e, portanto, ao alcance da terapia tópica. Se a inflamação se estender proximalmente à flexura esplênica, a terapia sistémica é necessária. É importante identificar pacientes com CU grave e hospitalizá-los para tratamento. A remissão é definida como cessação do sangramento retal com melhora dos hábitos intestinais e cura endoscópica (20).

Doença inflamatória intestinal e saúde oral

A saúde oral está intimamente ligada ao estado de saúde geral na forma de uma relação bidirecional. A má saúde oral, causada por higiene e cuidados dentários inadequados, pode agravar o curso de doenças sistémicas. Da mesma forma, doenças sistémicas ou terapias concomitantes podem refletir-se na forma de manifestações orais (21).

Tem sido relatado que pacientes com doenças do intestino exibem um enriquecimento anormal de bactérias orais típicas no conteúdo lumiar e nos tecidos da mucosa intestinal, pelo que devemos ressaltar a importância da prevenção e cuidados orais para todas as faixas etárias, desde crianças até idosos (21,22).

Os problemas orais mais comuns são a cárie dentária e a doença periodontal / periodontite (DP) (23).

Além dos hábitos de higiene e alimentação do paciente, outros fatores, como medicamentos e doenças sistémicas que podem afetar a secreção de saliva também são

importantes no desenvolvimento da cárie. Além disso, as doenças periodontais com destruição do osso alveolar aparecem como resultado da disbiose, muitas vezes em pacientes com uma resposta do hospedeiro prejudicada. Tanto na progressão da DII quanto na DP, o papel fundamental é desempenhado por processos imunoinflamatórios envolvendo citocinas responsáveis pela destruição tecidual (24).

Uma combinação de predisposição genética, fatores ambientais e um microbioma em disbiose com uma resposta excessiva do hospedeiro são os principais fatores etiológicos para o início e progressão da DP e DII (25).

Pacientes com DII apresentaram quase duas vezes e meia mais chances de ter comorbidade por DP. Levando em consideração a divisão em formas de doença, tanto os pacientes com DC quanto com CU foram caracterizados por uma probabilidade aumentada de coincidência da DP em comparação com indivíduos saudáveis, mais de duas e três vezes, respetivamente. Além disso, os periopatogénicos podem alterar a composição da microflora intestinal e exacerbar processos inflamatórios, interrompendo a defesa do hospedeiro (24).

Pacientes com DII podem apresentar manifestações específicas na mucosa oral, como marcas na mucosa ou ulcerações lineares profundas e pioestomatite vegetante (24).

Algumas dessas manifestações, como aftas, edema da mucosa oral, marcas na mucosa, ulcerações profundas do revestimento e mucosa oral calcificada são mais indicativas de DC, enquanto a pioestomatite vegetante está correlacionada à CU (26).

Estas manifestações orais da DII podem ser específicas ou inespecíficas e podem preceder ou ser o sinal de apresentação do envolvimento intestinal. Achados mucocutâneos, principalmente manifestações orais, podem ser assintomáticos apresentando sinais de DII. A manifestação oral mais comum da DII é a estomatite aftosa (aftas com apresentação ou curso clínico atípico) que ocorre de cerca de 0,7% a 20% (este último referente apenas à CU) em adultos e de 3,2 % a 41,7% em crianças. Não podem ser diferenciadas das aftas normais, a menos que seja realizada uma biópsia, que deve ser baseada em fundamentos clínicos e, portanto, nem sempre é realizada se o diagnóstico histológico de DII já estiver disponível; são tão frequentes quanto na população sadia, mas tendem a repetir-se no tempo e assemelham-se às úlceras presentes no GI (26).

Em pacientes com DII, as ulcerações aftosas podem ser causadas por déficit de ferro, zinco ou vitamina B12 devido à má absorção intestinal e sangramento retal relacionados à DP ou efeito colateral do tratamento farmacológico (26).

Doença inflamatória intestinal e doença periodontal e cárie dentária

Em comparação com pacientes saudáveis, os pacientes com DII são significativamente mais propensos a ter DP, têm uma percentagem significativamente maior de locais com grande perda de inserção clínica (3 a 5 mm), maior profundidade média de sondagem de bolsa periodontal, maior necessidade de tratamento periodontal, maior índice CPOD e mais lesões orais. Os pacientes com DC, da mesma forma, são significativamente mais propensos a ter DP, têm índice CPOD significativamente maior e percentagem significativamente maior de locais com profundidade de sondagem de bolsa > 3 mm. Finalmente, os pacientes com CU são também significativamente mais propensos a ter DP ou lesões orais, têm significativamente menos dentes, maior índice CPOD, maior percentagem de locais com perda de inserção clínica > 3 mm e maior profundidade de sondagem de bolsa (25).

A DP e a DII compartilham os processos inflamatórios na sua progressão, nos quais são comuns os principais mediadores envolvidos no dano tecidual, como algumas citocinas. Os patógenos periodontais induzem mudanças na composição dos microrganismos intestinais, e a sua resposta inflamatória pode causar o agravamento da doença. Foi encontrada uma alta prevalência de *Treponema denticola* e outras bactérias, em conexão com infeções oportunistas em locais subgengivais em pacientes com DII (27).

Pacientes com DII também parecem ter um risco aumentado de cárie dentária e xerostomia (28).

Em primeiro lugar, alguns estudos relataram um aumento da composição salivar de *Streptococcus mutans* e *Lactobacilli spp.* em pacientes com DII em comparação com controlos livres de DII. Esta observação pode estar relacionada às mudanças na dieta durante as fases ativas da doença (ou seja, aumento do consumo de açúcar) e à disbiose intestinal com redução da diversidade microbiana típica da DC e da CU (29).

Foi relatado também um aumento da frequência das refeições, bem como maior ingestão de açúcar e carboidratos, tanto para pacientes com DC quanto com CU. Em

particular, os pacientes durante as fases ativas da DC tendem a comer alimentos açucarados com mais frequência, pois aliviam os sintomas gastrointestinais associados à exacerbação da doença. Ingestões diárias significativamente mais altas de açúcar foram recentemente demonstradas também para pacientes com CU em remissão versus controles sem DII (média: 20 g/dia e 10,6 g/dia, respetivamente). Demonstraram um aumento no consumo de bebidas açucaradas entre as refeições em pacientes com DC em comparação com pacientes sem DII (29).

O consumo de açúcar e a frequência das refeições estão indubitavelmente relacionados ao risco de cárie; na verdade, eles mantêm uma enorme variabilidade entre diferentes países e regiões. Além disso, mudanças na composição salivar também foram descritas como um papel fundamental na maior experiência de cárie detetada em pacientes com DII (29).

Calprotectina

Atualmente, o método padrão-ouro para diagnosticar DII e monitorar o estado do paciente é realizar exame de colonoscopia e avaliação histopatológica, que são medidas invasivas (30).

Nos últimos anos, muitos estudos foram conduzidos para encontrar um marcador laboratorial adequado com sensibilidade e especificidade suficiente para fins de diagnóstico não invasivo da DII. Uma grande proporção desses estudos investigou a eficácia da Calprotectina Fecal (Fc) no diagnóstico e monitoramento de pacientes (31,32).

Nos dias de hoje, e de acordo com as guidelines da *World Gastroenterology Organization*, a quantificação da Fc é recomendada para o diagnóstico e monitorização da CU e DC, em diversos países, incluindo em Portugal (33).

A quantificação do biomarcador Fc já provou ser simples, eficaz e economicamente viável para a avaliação da atividade da DII (34).

A calprotectina é uma proteína antimicrobiana produzida principalmente por neutrófilos. Esta proteína compete com as bactérias pelo zinco, portanto, mata as bactérias. No entanto, esta não é a única contribuição que tem para a atividade antimicrobiana. Além disso, esta proteína tem muitas aplicações clínicas potenciais, como os níveis séricos elevados observados em várias condições imunológicas e imunopatológicas (31).

A calprotectina possui várias propriedades biológicas, incluindo atividades antimicrobiana, imunomoduladora e antiproliferativa, e é libertada durante a ativação celular (libertação ativa) ou morte celular (libertação passiva). A acumulação de neutrófilos na mucosa, uma característica dos surtos inflamatórios, resulta na libertação de Fc nas fezes, onde pode ser facilmente medida. A presença de calprotectina nas fezes relaciona-se quantitativamente com a migração de neutrófilos em direção ao GI; assim, representa um marcador útil de inflamação intestinal também porque, ao contrário de outros marcadores inflamatórios sistémicos, os seus níveis parecem não ser afetados por outras causas de inflamação além das intestinais (35).

Um estudo em pacientes com DII (tanto CU quanto DC) mostrou que os níveis séricos de calprotectina estavam diretamente correlacionados com os níveis fecais de calprotectina e eram mais potentes no diagnóstico de DII em comparação com PCR e albumina. Este estudo também indicou que a combinação de calprotectina sérica com PCR ou albumina pode ser útil na previsão do escalonamento do tratamento, especialmente em pacientes com DC (36).

A Fc é uma proteína estável que permanece nesse estado por 4 a 7 dias à temperatura ambiente. Esta propriedade é uma excelente vantagem para um marcador de laboratório. Além disso, parece que manter a amostra em temperatura refrigerada (4°C) pode aumentar a estabilidade da Fc (37).

Roseth *et al.* descreveram um método para extração e quantificação de calprotectina nas fezes por imunoensaio enzimático, observando que Fc era estável nas fezes por 7 dias em temperatura ambiente e era resistente à degradação proteolítica bacteriana; mais ainda, a Fc foi capaz de refletir a migração de granulócitos através da parede intestinal em pacientes com DII (35).

A medição da Fc pode ser feita qualitativa e quantitativamente. Assim, na medição qualitativa, anticorpos monoclonais são usados para detetar Fc, e os resultados positivos são caracterizados pelo aparecimento de linhas coloridas na cassete de teste. No entanto, no teste qualitativo, apenas resultados positivos ou negativos são relatados e, apesar de 93% de sensibilidade, a especificidade do teste na avaliação da atividade da doença foi relatada em apenas 50%. Parece que a principal aplicação deste teste é diferenciar rapidamente indivíduos saudáveis de pacientes com DII (31).

A procura de novos marcadores que possam, de forma não-invasiva, melhorar a avaliação da atividade da DII tem vindo a ser considerada por diversos grupos de investigação. Neste contexto, a Calprotectina Salivar (Sc) tem sido associada à DII. Alguns trabalhos de investigação mostram que a Sc está aumentada em pacientes com DII ativa. No entanto, e tendo em conta que esta proteína salivar, está associada a outras patologias, tais como, a periodontite e ao Síndrome de Sjögren, mais estudos com maiores grupos de pacientes, são precisos para a validação da Sc no diagnóstico e na avaliação da atividade da DII (38,39).

Objetivos

Os objetivos deste estudo incluem:

- Caracterizar a saúde oral dos pacientes com DII, permitindo o estabelecimento de um protocolo personalizado de cuidados de saúde oral para o paciente.
- Caracterizar e correlacionar o microbioma oral de indivíduos diagnosticados com DII que frequentam consulta de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Tondela-Viseu e relacioná-lo com características demográficas e de saúde oral e sistémica.
- Caracterizar os perfis de biomarcadores inflamatórios de amostras de saliva dos pacientes com DII.
- O microbioma oral e o perfil inflamatório serão comparados entre os seguintes grupos: pacientes com CU vs. DC e pacientes com DP vs. sem DP.



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.



MATERIAIS E MÉTODOS



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Materiais e Métodos

Para a realização deste estudo observacional transversal, foi aplicado um questionário referente a aspetos sociodemográficos, hábitos diários e comportamentos de saúde oral a uma amostra de pacientes que sejam consultados no Serviço de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Tondela-Viseu que apresentem um diagnóstico de doença inflamatória intestinal: CU ou DC.

Para além da aplicação do questionário, também foi realizada uma observação intraoral para avaliação do status de saúde oral do paciente, bem como uma recolha de saliva e de biofilme oral, através de procedimentos já bem estabelecidos pelo laboratório SalivaTec da Faculdade de Medicina Dentária - Universidade Católica Portuguesa e cujo procedimento foi já aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da Universidade Católica Portuguesa no âmbito do projeto Microbioma Oral Human (CES133) (40).

A comparação de proporções foi analisada através da aplicação do teste de Qui-quadrado, tendo sido utilizado o teste ANOVA para comparação das variâncias entre as medianas (ou médias) de grupos diferentes.

1. Caracterização da população

1.1 População em estudo

A amostra de conveniência em estudo é constituída por pacientes do serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu com o diagnóstico prévio de DII. Foi selecionada uma amostra constituída por um total de 129 pacientes (até a data-limite de recolha de dados), todos considerados elegíveis para o estudo uma vez que possuíam diagnóstico exclusivo de DC ou CU. Destes, um total de 129 compareceram a consulta clínica no serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu nos meses de novembro de 2022 a maio de 2023, 85 com DC (65,9%) e 44 com CU (34,1%), representando assim a totalidade da amostra.

1.2 Recolha de dados

1.2.1 Avaliação sociodemográfica, comportamentos de saúde oral e hábitos diários

A avaliação sociodemográfica, dos comportamentos de saúde oral e hábitos diários da amostra caracterizada previamente foi estabelecida através de um questionário (Anexo 1). Isto foi possível mediante a identificação do género bem como do nível de escolaridade, idade e a presença de hábitos como a frequência da escovagem diária dos dentes, tabagismo e hábitos alcoólicos. Durante a avaliação, foi perguntado ao paciente sobre a última consulta no médico dentista, sobre a presença de alguma dor na região da face ou no interior da boca, alterações no paladar e, por último, se sentia sintomas como boca seca, procurando saber se o mesmo compensava este facto como maior consumo ou não de água.

1.2.2 Avaliação saúde sistémica

A avaliação da saúde sistémica foi realizada através do mesmo questionário aplicado (Anexo 1). Foram recolhidos dados acerca da presença ou ausência de patologias relacionadas com: hipertensão, doenças hematopoiéticas, problemas cardíacos, gástricos, hepáticos e renais. De igual modo efetuaram-se também perguntas sobre medicação tomada por cada paciente.

1.2.3 Avaliação da saúde oral

A avaliação da saúde oral da população foi concebida segundo um exame clínico intraoral, efetuada no Serviço de Gastrenterologia no Centro Hospitalar Tondela-Viseu com auxílio de luz artificial, espelho oral e sonda WHO *probe*. Este exame divide-se em 2 partes e permitiu classificar as doenças orais e condições periodontais.

Quanto à classificação das doenças e condições periodontais, com o auxílio de um periograma de preenchimento online, disponível em <https://www.periodontalchart-online.com/>, e atendendo à atual classificação das doenças e condições periodontais (41) foi possível diagnosticar periodontalmente cada paciente segundo os seguintes parâmetros, saúde periodontal, periodontite (estadio e grau) e gengivite.

Saúde Periodontal

Como *Costa et al.* defendem, a saúde periodontal num periodonto intacto requer a ausência de hemorragia à sondagem; ausência de eritema/edema; paciente sem sintomatologia e ausência de perda óssea não fisiológica (1.0 – 3.0 mm é considerado normal) (41).

Periodontite

- **Estadio da periodontite**

Tabela I - Estadio da periodontite. Classificação da doença consoante a sua severidade e complexidade.

Estadio	Características determinantes	Características secundárias	Fatores modificadores
I Periodontite inicial	1-2mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou POS no terço coronal <15%;	PS≤4mm, sem dentes perdidos por periodontite; POS com padrão horizontal	
II Periodontite moderada	3-4mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou POS no		PS≤5mm, sem perdas dentárias por periodontite; RBL com padrão horizontal

	terço coronal de 15-33%		
III Periodontite grave com potenciais perdas dentárias	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou POS até metade/ terço apical da raiz		PS≥6mm, com perdas dentárias devidas à DP (até 4 dentes perdidos); pode haver RBL de padrão vertical (até 3mm), lesões de furca (graus II e III) e defeito de rebordo moderado
IV Periodontite grave com potencial perda da dentição	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou POS até metade/ terço apical da raiz		≥5 dentes perdidos por DP; em adição aos fatores de complexidade do estadio III, pode haver ainda disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário, defeito de rebordo grave

- **Grau da periodontite**

Tabela II - Grau da periodontite. Representa o risco de progressão da doença.

Grau	Característica determinante	Características secundárias	Fatores de risco modificadores
A-Progressão lenta	Evidência direta de ausência de progressão de perda de inserção por 5 anos ou perda óssea/ano ≤0,25mm	Pacientes com grandes depósitos de biofilme, mas com pouca destruição periodontal	Sem fatores de risco (tais como tabagismo e a diabetes mellitus)

B- Progressão moderada	Evidência direta de progressão	Destruição compatível com os depósitos de biofilme existentes	Tabagismo (<10 cigarros/dia); HbA1c <7% em pacientes com diabetes mellitus
C- Progressão rápida	Evidência direta de progressão $\geq 2\text{mm}$ em 5 anos ou perda óssea/ano $>1\text{mm}$	Destruição óssea superior ao expectável para a quantidade de biofilme presente; suspeita de períodos de progressão rápida e/ou estabelecimento precoce da doença	Tabagismo (>10 cigarros por dia) ou HbA1c >7% em pacientes com diabetes mellitus

Gengivite

Segundo a descrição realizada por Costa *et al.*, são as variações do sangramento a sondagem que indicam a presença de saúde gengival ou de gengivite (41). Para valores inferiores a 10% é seguro afirmar saúde gengival e, por oposição, valores superiores são indicativos de gengivite.

Relativamente á restante avaliação da saúde oral, esta requereu o preenchimento do questionário com a situação inicial de cada paciente e descreveu-se o estado de cada peça dentária no questionário. Foram recolhidos os dentes ausentes, cariados, desvitalizados, restaurados, reabilitados com implante e as raízes residuais. Foi utilizado também o sistema internacional de deteção e diagnóstico de cáries (ICDAS) para caracterizar o estado dos dentes cariados

Por último, foi registada a necessidade de tratamento médico-dentário bem como de reabilitação protética de forma a colmatar a avaliação do status de saúde oral de cada paciente. Esta conjuntura permitiu definir um plano de tratamento dentário direcionado a cada paciente, o qual foi individual e detalhadamente explicado.

1.2.4 Avaliação do microbioma oral da saliva e biofilme

1.2.4.1 Recolha de amostras de saliva e de biofilme

A recolha das amostras de saliva foi realizada no início da consulta, depois do paciente estar informado e consentir participar neste estudo. A saliva não estimulada foi recolhida pelo método de expelição, um método simples e não invasivo de acordo com o protocolo já implementado no SalivaTec, manipulada de acordo com as *guidelines* aprovadas pelas Autoridades Nacionais de Saúde (42) e cujo procedimento foi já aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da Universidade Católica Portuguesa no âmbito do projeto Microbioma Oral Human (CES133).

Assim, foi pedido ao paciente para acumular saliva na cavidade oral e para expelir para um tubo de recolha. Após este procedimento, o tubo é fechado, colocado em gelo e transportado para o laboratório SalivaTec da Faculdade de Medicina Dentária da UCP. As amostras de saliva recolhidas foram distribuídas em alíquotas (200 µL) para tubos de 1,5 mL e conservadas a -80°C até serem analisadas.

A recolha de amostras de biofilme foi realizada em locais distintos da cavidade oral: com um primeiro palito, foi recolhido o biofilme ao nível da margem gengival dos incisivos inferiores por vestibular e lingual, seguido do mesmo local em vestibular dos incisivos superiores e, com um segundo palito, recolhido biofilme da margem gengival do 1º molar superior por vestibular e do 1º molar inferior por lingual. No caso de ausência do 1º molar permanente a recolha foi realizada no dente mais posterior. Também neste caso, a recolha de biofilme foi aprovada pela Comissão de Ética para a Saúde da Universidade Católica Portuguesa no âmbito do projeto Microbioma Oral Human (CES133).

A recolha é feita com um palito estéril, que após ser utilizado na raspagem do biofilme é colocado num tubo de 1,5 mL contendo 1 mL de solução de tampão fosfato-salino (PBS). Após este procedimento, o tubo é fechado, colocado em gelo e transportado para o laboratório SalivaTec da Faculdade de Medicina Dentária da UCP. O tubo contendo os palitos de recolha foi agitado com recurso a vortex durante 30 segundos e o volume foi distribuído em alíquotas (250 µL) para tubos de 1,5 mL e conservados a -80°C até serem analisados.

1.2.4.2 Quantificação da carga microbiana em amostras de saliva de paciente com DII

A quantificação da carga total microbiana foi realizada de acordo com o protocolo implementado no SalivaTec da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade Católica Portuguesa (43). O DNA microbiano das amostras de saliva foi extraído utilizando a solução QuickExtract™ (Lucigen Corporation, USA) de acordo com as instruções do fabricante. A total microbiana e a quantificação dos filos Bacteroidetes e Firmicutes foram quantificadas por PCR quantitativo (CFX Connect Real-Time PCR System, Biorad, USA) utilizando pares de *primers* específicos para a região universal de 16S, para os filos Bacteroidetes e Firmicutes (Tabela III). Para esta quantificação absoluta foram construídas curvas de calibração usando standards de DNA plasmídico com concentração conhecida e previamente preparados de acordo com o protocolo implementado pelo SalivaTec. O número de cópias de 16S, Bacteroidetes e Firmicutes foi calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{N}^\circ \text{ cópias} = [\text{DNA (g/}\mu\text{L)} \times 6,022 \times 10^{23} \text{ (pb/mol)}] / [\text{tamanho do fragmento (pb)} \times 660 \text{ (g/mol)}]$$

Tabela III - Primers

	Primer Forward (5'-3')	Primer Reverse (5'-3')	Tamanho do fragmento (bp)
16s	CTCATTTCCTCCTTCCTCGC	TCCTCTGGGAATGACAAAGC	178
Bacteroidetes	CRAACAGGATTAGATACCCT	GGTAAGGTTCTCGCGCTAT	205
Firmicutes	TGAAACTYAAGGAATTGACG	ACCATGCACCACCTGTC	155

1.2.4.3. Avaliação do perfil inflamatório de pacientes com DII

A avaliação o perfil inflamatório de pacientes com DII foi realizada através da quantificação de proteínas inflamatórias através da tecnologia de Imunodeteção Multiplex. Foi utilizado o kit comercial para a quantificação das proteínas IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, INF γ , e TNF α (MILLIPLEX® MAP Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel – Millipore®) nas amostras de saliva e analisadas no leitor Bio-Plex® MAGPIX™ Multiplex Reader.

Para a avaliação do perfil inflamatório foram avaliados 4 grupos de pacientes: grupo sem DII [grupo com saúde periodontal (n= 12)]; grupo sem DII mas com doença periodontal (n = 15), grupo com colite ulcerosa (n= 15) e grupo com doença de Crohn (n= 15). As amostras de saliva foram processadas de acordo com o procedimento implementado pelo SalivaTec.



RESULTADOS



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Resultados

1. Caracterização da população

1.1 Caracterização Sociodemográfica da População

A Tabela IV reúne os resultados da caracterização sociodemográfica da população.

Tabela IV - Caracterização Sociodemográfica da População

		Frequência	Percentagem (%)
Género	Feminino	61	47,3
	Masculino	68	52,7
	Total	129	100,0
Nível de Escolaridade	Básico	34	26,4
	Licenciatura	35	27,1
	Médio	46	35,7
	Outra	14	10,9
	Total	129	100,0
Etnia	Caucasiana	129	100,0
		Frequência	Média de idade
Idade por Género	Feminino	61	44,0
	Masculino	68	44,7
	Total	129	
		Frequência	Desvio Padrão
Desvio Padrão	Feminino	61	15,6
	Masculino	68	17,0
	Total	129	

Na caracterização da população, a média de idades é de 44 anos em ambos os géneros, sendo estas compreendidas entre os 16 e os 77 anos no género masculino e os 18 e 86 anos no género feminino. A maioria dos participantes do estudo é do género masculino e o nível de escolaridade mais prevalente é o Médio (até ao 12^o ano). Apenas participaram pessoas de raça caucasiana.

A tabela V reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e o género da amostra.

Tabela V - Associação entre o Tipo de DII e o Género

			Género		Total
			Feminino	Masculino	
Tipo Patologia	CU	Contagem	25	19	44
		% em Tipo Patologia	56,8	43,2	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	36	49	85
		% em Tipo Patologia	42,4	57,6	100,0
Total		Contagem	61	68	129
		% em Tipo Patologia	47,3	52,7	100,0

(p=0,085)

Este cruzamento de dados mostra que dos pacientes diagnosticados com CU, a maior percentagem 56,8% é do género feminino e 43,2% é do género masculino; contrariamente a maior percentagem dos pacientes diagnosticados com DC 57,6% é do género masculino e 42,4% é do género feminino.

1.2 Caracterização da saúde geral do dador

A tabela VI reúne os resultados da caracterização da saúde geral do dador.

Tabela VI - Caracterização da Saúde Geral do Dador

		Frequência	Percentagem (%)
Hipertensão	Não	111	86,0
	Sim	18	14,0
	Total	129	100,0
Diabetes	Não tem	122	94,6
	Tipo 1	2	1,6
	Tipo 2	5	3,9
	Total	129	100,0
Tipo de DII	Colite Ulcerativa	44	34,1
	Doença de Crohn	85	65,9
	Total	129	100,0
Fez Quimioterapia?	Não	129	100,0
Histórico Familiar	Cancro	47	36,4
	Diabetes	55	42,6
	Doenças Cardíacas	39	30,2
	Não Sabe	1	0,8
	Não tem	31	24,0
	Outra	29	22,5
	Histórico Médico	Alergias	26
Doenças de Estômago		20	15,5
Problemas Cardíacos		8	6,2
Cancro		4	3,1
Doenças de Sangue		5	3,9
Doenças Renais		14	10,9
Doenças de Fígado		6	4,7
Doenças Intestinais		129	100,0
Outras Doenças		10	7,8

Na caracterização da saúde geral do dador, 86,0% não é hipertenso, enquanto 14,0% sofre de hipertensão.

Relativamente aos Diabetes, 5,4% dos participantes sofre desta patologia sendo 1,6% Diabetes Tipo 1 e 3,9% de Diabetes Tipo 2. Por outro lado, 94,6% não é diabético.

De 100% dos participantes, todos foram diagnosticados com DII, sendo 34,1% com CU e 65,9% com DC.

A nível de histórico familiar a maior prevalência é ter familiares com diabetes 42,6%, seguido de familiares com cancro 36,4%, doenças cardíacas 30,2%; 0,8% relatou não saber o seu histórico familiar; 24,0% reportou não ter histórico familiar patológico e 22,5% afirmou ter familiares com outro tipo de patologias.

No geral, 100% dos pacientes não fez quimioterapia.

As patologias mais frequentes encontradas nos pacientes observados foi a DII da qual todos padeciam, de seguida alergias 20,2%, doenças de estômago 15,5%, doenças renais 10,9%, outras doenças 7,8%, prolemas cardíacos 6,2%, doenças de fígado 4,7%, doenças de sangue 3,9%, cancro 3,1%.

1.4 Caracterização da população quanto á medicação tomada pelos participantes

A tabela VII reúne os resultados da caracterização da população quanto á medicação tomada pelos participantes.

Tabela VII - Caracterização da população quanto á medicação

		Frequência	Percentagem (%)
Faz medicação com regularidade?	Não	8	6,2
	Sim	121	93,8
	Total	129	100,0
Recebeu recentemente a vacina da gripe (últimos 6 meses)?	Não	69	53,5
	Sim	60	46,5
	Total	129	100,0
Fez algum tipo de tratamento médico ou medicação nos últimos 30 dias?	Não	26	20,2
	Sim	103	79,8
	Total	129	100,0
Tomou algum antibiótico nos últimos 3 meses?	Não	99	76,7
	Sim	30	23,3
	Total	129	100,0
Nos últimos 12 meses foi consultado por um médico?	Sim	129	100,0
	Não	0	0,0
	Total	129	100,0

Após a recolha de dados sobre a medicação tomada pelos pacientes, constatou-se que 6,2% não toma medicação com regularidade e 93,8% dos pacientes toma medicação com regularidade. De referir que todos os pacientes com medicação regular estão sob tratamento biológico imunossupressor.

Nos últimos 6 meses, 53,5% não tomou a vacina da gripe e 46,5% tomou a vacina da gripe.

Já relativamente a outra medicação efetuada no último mês, 20,2% não fez tratamento médico no último mês enquanto 79,8% dos participantes fez.

Quando perguntados sobre a toma de antibiótico nos últimos 3 meses, 76,7% relataram que não tomaram antibiótico e 23,3% tomaram antibiótico.

Todos os participantes foram consultados por um médico nos últimos 12 meses.

1.5 Caracterização da população quanto aos hábitos tabágicos e consumo de álcool

A tabela VIII reúne os resultados da caracterização da população quanto aos hábitos tabágicos e consumo de álcool.

Tabela VIII - Caracterização da população quanto aos hábitos tabágicos e consumo de álcool

		Frequência	Percentagem (%)
Fuma ou já fumou?	Ex-fumador	26	20,2
	Não	79	61,2
	Sim	24	18,6
	Total	129	100,0
Bebe ou já bebeu, regularmente, bebidas alcoólicas?	Não	109	84,5
	Sim	20	15,5
	Total	129	100,0

Quando perguntados se fumam ou já fumaram, a maioria dos participantes relatou que não é fumador nem nunca fumou 61,2%, uma pequena parte 20,2% revela que foi fumador, mas já deixou de fumar e apenas 18,6% reportam que são fumadores ativos.

Relativamente ao consumo de álcool, foi constatado que 84,5% não consomem bebidas alcoólicas enquanto 15,5% consomem regularmente.

A tabela IX reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e os hábitos tabágicos.

Tabela IX - Associação entre o tipo de DII e os hábitos tabágicos

			Fuma Ou Já Fumou?			Total
			Ex-fumador	Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	13	26	5	44
		% em Tipo Patologia	29,5	59,1	11,4	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	13	53	19	85
		% em Tipo Patologia	15,3%	62,4%	22,4%	100,0%
Total		Contagem	26	79	24	129
		% em Tipo Patologia	20,2	61,2	18,6	100,0

(p=0,088)

Quando comparado o hábito tabágico com o tipo de DII; em pacientes que padecem de CU, 29,5% é ex-fumador, 59,1% nunca fumou e 11,4% é fumador atualmente; pacientes que padecem de DC 15,3% deixou de fumar, mas já fumou, 62,4% nunca fumou e 22,4% fuma.

1.6 Caracterização da população quanto às alterações hormonais

A tabela X reúne os resultados da caracterização da população quanto às alterações hormonais.

Tabela X - Caracterização da população quanto às alterações hormonais

		Frequência	Percentagem (%)
Está grávida?	Não	61	100,0
	Sim	0	0
	Não Sabe	0	0
	Total	61	100,0
Encontra-se na menopausa?	Não	53	86,8
	Sim	8	13,2
	Não Sabe	0	0,0
	Total	61	100,0
Toma anticoncepcionais?	Não	51	84,5
	Sim	10	15,5
	Não Sabe	0	0,0
	Total	61	100,0

Na caracterização da população quanto às alterações hormonais, o grupo de participantes em estudo foi o grupo do género feminino com um total de 61 indivíduos, não estando nenhuma participante grávida; 86,8% não se encontram na menopausa enquanto 13,2% já se encontram nessa fase. Quando perguntadas se tomam anticoncepcionais, 84,5% não toma enquanto 15,5% é usuária de anticoncepcionais.

1.7 Caracterização da população quanto à higiene oral

A tabela XI reúne os resultados da caracterização da população quanto à higiene oral.

Tabela XI - Caracterização da população quanto à higiene oral

		Frequência	Percentagem (%)
Costuma escovar os dentes diariamente?	Não	11	8,5
	Sim	118	91,5
	Total	129	100,0
Costuma utilizar fio dentário?	Não	76	58,9
	Sim, às vezes	38	29,5
	Sim, diariamente	15	11,6
	Total	129	100,0
Quando foi a última vez que visitou um médico dentista?	Entre 2 e 5 anos	11	8,5
	Há 1 ano	91	70,5
	Há 2 anos	18	14,0
	Há mais de 5 anos	9	7,0
	Total	129	100,0
Sente que a boca está seca?	Não	99	76,7
	Sim	30	23,3
	Total	129	100,0
Dor na região da face ou interior da boca?	Não	112	86,8
	Sim	17	13,2
	Total	129	100,0
Sente alguma alteração no paladar?	Não	113	87,6
	Sim	16	12,4
	Total	129	100,0

Na caracterização da população quanto à higiene oral 8,5% dos participantes não escova os dentes diariamente enquanto 91,5% escova.

Apenas 11,6% dos participantes utiliza fio dentário diariamente, 29,5% usa às vezes e 58,9% não usa fio dentário.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Quando perguntados a última vez que visitaram um médico dentista, a maior percentagem 70,5% visitou há um ano, 14,0% visitou há 2 anos, 8,5% entre 2 e 5 anos e 7% há mais de 5 anos.

Os participantes reportaram também que 76,7% não têm sensação de boca seca enquanto 23,3% sentem a boca seca.

Uma maior percentagem de 86,8% referiu que não sente dor na região da face ou interior da boca, enquanto 13,2% têm algum tipo de dor nessas regiões.

Relativamente a alterações de paladar apenas 12,4% afirmou estas estarem presentes enquanto 87,6% referiu não padecer destas alterações.

A tabela XII reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e os hábitos de escovagem diária.

Tabela XII - Associação entre o tipo de DII e os hábitos de escovagem diária

			Escova Os Dentes Diariamente		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	6	38	44
		% em Tipo Patologia	13,6	86,4	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	5	80	85
		% em Tipo Patologia	5,9	94,1	100,0
Total		Contagem	11	118	129
		% em Tipo Patologia	8,5	91,5	100,0

(p=0,124)

Quando cruzados os hábitos de escovagem diária com os pacientes com CU verifica-se que 86,4% dos pacientes escova os dentes todos os dias e 13,6% não; pacientes com DC 5,9% não escova os dentes todos os dias enquanto 94,1% escova.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

A tabela XIII reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e os hábitos de uso de fio dentário.

Tabela XIII - Associação entre o tipo de DII e os hábitos de uso de fio dentário

			Usa Fio Dentário			Total
			Não	Sim, às vezes	Sim, diariamente	
Tipo Patologia	CU	Contagem	21	19	4	44
		% em Tipo Patologia	47,7	43,2	9,1	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	55	19	11	85
		% em Tipo Patologia	64,7	22,4	12,9	100,0
Total		Contagem	76	38	15	129
		% em Tipo Patologia	58,9	29,5	11,6	100,0

(p=0,052)

Da comparação dos hábitos de uso de fio dentário com o tipo de DII conta-se que 47,7% não usa fio dentário diariamente, 43,2% usa às vezes e 9,1% usa diariamente isto para pacientes diagnosticados com CU.

Já nos pacientes com DC, 64,7% não utiliza fio dentário diariamente, 22,4% usa às vezes e 12,9% usa diariamente.

A tabela XIV reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a última visita ao médico dentista.

Tabela XIV - Associação entre o tipo de DII e a última visita ao médico dentista

			Última Visita ao Médico Dentista				Total
			Entre 2 e 5 anos	Há 1 ano	Há 2 anos	Há mais de 5 anos	
Tipo Patologia	CU	Contagem	1	35	4	4	44
		% em Tipo Patologia	2,3	79,5	9,1	9,1	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	10	56	14	5	85
		% em Tipo Patologia	11,8	65,9	16,5	5,9	100,0
Total		Contagem	11	91	18	9	129
		% em Tipo Patologia	8,5	70,5	14,0	7,0	100,0

(p=0,103)

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Comparados os dados da última visita ao médico dentista e o tipo de DII; pacientes com CU, 79,5% foi há 1 ano; 9,1% há 2 anos; 2,3% entre 2 e 5 anos e 9,1% há mais de 5 anos.

Pacientes com DC 65,9% foi há 1 ano; 16,5% foi há 2 anos; 11,89% foi entre 2 e 5 anos e 5,9% foi há mais de 5 anos.

A tabela XV reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e dor na região da face ou interior da boca.

Tabela XV - Associação entre o tipo de DII e dor na região da face ou interior da boca

			Dor Na Região Da Face Ou Interior Da Boca		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	40	4	44
		% em Tipo Patologia	90,9	9,1	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	72	13	85
		% em Tipo Patologia	84,7	15,3	100,0
Total		Contagem	112	17	129
		% em Tipo Patologia	86,8	13,2	100,0

(p=0,242)

Do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a existência de dor na face ou interior da boca, nos pacientes que padecem de CU, 90,9% não sente dor e 9,1% sente

Em pacientes diagnosticados com DC, 84,7% não sente dor e 15,3% sente.

A tabela XVI reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e sensação de boca seca.

Tabela XVI - Associação entre o tipo de DII e a sensação de boca seca

			Sensação Boca Seca		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	32	12	44
		% em Tipo Patologia	72,7	27,3	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	67	18	85
		% em Tipo Patologia	78,8	21,2	100,0
Total		Contagem	99	30	129
		% em Tipo Patologia	76,7	23,3	100,0

(p=0,286)

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Verificamos que 72,7% dos pacientes diagnosticados com CU não tem sensação de boca seca e 27,3% dos pacientes sentem.

Relativamente aos pacientes diagnosticados com DC, verificamos que 78,8% não sentem a sua boca seca enquanto 21,2% sentem.

A tabela XVII reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a existência de alteração de paladar.

Tabela XVII - Associação entre o tipo de DII e a alteração de paladar

			Alteração De Paladar		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	37	7	44
		% em Tipo Patologia	84,1	15,9	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	76	9	85
		% em Tipo Patologia	89,4	10,6	100,0
Total		Contagem	113	16	129
		% em Tipo Patologia	87,6	12,4	100,0

(p=0,274)

Quando cruzados os dados sobre a existência de alterações no paladar e o tipo de DII, verificamos que 84,1% de pacientes com CU não sentem essas alterações enquanto 15,9% sentem

Já nos pacientes com DC, 89,4% não sentem as alterações de paladar e 10,6% sentem.

1.8 Caracterização da população quanto à saúde oral

Relativamente à caracterização da saúde oral de pacientes com DII é de referir que nenhum dos participantes apresentou leões orais características de doentes com DII.

A tabela XVIII reúne os resultados da caracterização da população quanto à saúde oral.

Tabela XVIII - Caracterização da população quanto à saúde oral

		Frequência	Percentagem (%)
Necessita de reabilitação protética?	Não	78	60,5
	Sim	51	39,5
	Total	129	100,0
Necessita de tratamento médico-dentário?	Não	7	5,4
	Sim	122	94,6
	Total	129	100,0
Diagnóstico Periodontal	Periodontite Estágio I Grau B	12	9,3
	Periodontite Estágio II Grau B	30	23,3
	Periodontite Estágio III Grau B	36	27,9
	Periodontite Estágio IV Grau B	11	8,5
	Gengivite	19	14,7
	Saúde Periodontal	21	16,3
	Total	129	100,0

Quanto ao diagnóstico periodontal a maior percentagem remete a periodontite estágio III grau B 27,9%, seguido de periodontite estágio II grau B 23,3%, seguido de saúde periodontal 16,3%, seguido de gengivite 14,7%, seguido de periodontite estágio I grau B 9,3%, seguido de periodontite estágio IV grau B 8,5%.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Quanto á necessidade de reabilitação protética, 60,5% apresentavam esta necessidade enquanto 39,5% não. Apenas 5,4% não necessita de tratamento médico dentário enquanto 94,5% necessita.

Constatou-se também que 35,7% dos participantes no estudo tinham pelo menos uma peça dentária cariada, 82,2% tinham pelo menos uma peça dentária ausente, 10,1% tinham pelo menos um dente endodonciado e 36,4% tinham pelo menos um dente restaurado.

A tabela XIX reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a necessidade de tratamento médico dentário.

Tabela XIX - Associação entre o tipo de DII e a necessidade de tratamento médico dentário

		Necessidade Tratamento Médico Dentário		Total	
		Não	Sim		
Tipo Patologia	CU	Contagem	4	40	44
		% em Tipo Patologia	9,1	90,9	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	3	82	85
		% em Tipo Patologia	3,5	96,5	100,0
Total		Contagem	7	122	129
		% em Tipo Patologia	5,4	94,6	100,0

(p=0,179)

Relativamente aos pacientes com CU, 9,1% não necessita de tratamento médico dentário enquanto 90,9% necessitam.

Já em relação aos pacientes com DC, 3,5% não necessita de tratamento e 96,5% necessita.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

A tabela XX reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a necessidade de reabilitação protética.

Tabela XX - Associação entre o tipo de DII e a necessidade de reabilitação protética

			Necessidade De Reabilitação Protética		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	28	16	44
		% em Tipo Patologia	63,6	36,4	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	50	35	85
		% em Tipo Patologia	58,8	41,2	100,0
Total		Contagem	78	51	129
		% em Tipo Patologia	60,5	39,5	100,0

(p=0,368)

A maior percentagem de pacientes com CU não precisa de reabilitação protética 63,6% enquanto 36,4% precisa.

Também nos pacientes com DC, a maior percentagem não precisa de reabilitação protética 58,8% enquanto 41,2% precisa.

A tabela XXI reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e a presença de DP.

Tabela XXI - Associação entre o tipo de DII e a presença de DP

			Presença De Doença Periodontal		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	11	33	44
		% em Tipo Patologia	25,0	75,0	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	29	56	85
		% em Tipo Patologia	34,1	65,9	100,0
Total		Contagem	40	89	129
		% em Tipo Patologia	31,0	69,0	100,0

(p=0,195)

Comparando os resultados obtidos entre o cruzamento de dados do tipo de DII com a presença de DP, verificamos que pacientes diagnosticados com CU, 75,0% apresentam presença de DP enquanto 25,0% não. Já nos pacientes com DC, 65,9% apresentam DP e 34,1% não.

A tabela XXII reúne os resultados do cruzamento de dados entre o tipo de DII e o tipo de diagnóstico periodontal.

Tabela XXII - Associação entre o tipo de DII e o tipo de diagnóstico periodontal

		Diagnóstico Periodontal						Total	
		Periodontite Estágio I Grau B	Periodontite Estágio II Grau B	Periodontite Estágio III Grau B	Periodontite Estágio IV Grau B	Gengivite	Saúde Periodontal		
Tipo Patologia	CU	Contagem	4	11	16	2	4	7	44
		% em Tipo Patologia	9,1	25,0	36,4	4,5	9,1	15,9	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	8	19	20	9	15	14	85
		% em Tipo Patologia	9,4	22,4	23,5	10,6	17,6	16,5	100,0
Total		Contagem	12	30	36	11	19	21	129
		% em Tipo Patologia	9,3	23,3	27,9	8,5	14,7	16,3	100,0

(p=0,456)

Cruzando os dados entre o tipo de diagnóstico periodontal e o tipo de DII constata-se que pacientes com CU a maior percentagem exibiu um diagnóstico periodontal de periodontite estágio III grau B 36,4%, periodontite estágio II grau B, 25,0%, saúde periodontal 15,9%, periodontite estágio I grau e gengivite, ambos com 9,1% e periodontite estágio IV grau B com 4,5%.

Em pacientes com DC, a maior percentagem de diagnóstico periodontal também se encontra na periodontite estágio III grau B, 23,5%, periodontite estágio II grau B 22,4%, gengivite 17,6%, saúde periodontal 16,5%, periodontite estágio IV grau B 10,6% e periodontite estágio I grau B.

1.9 Caracterização da população sem DII

Para tentar comprovar a elevada incidência de doença periodontal em pacientes com DII, foi necessária a comparação com pacientes sem DII. Assim, foram também recolhidos dados de pacientes sem DII como grupo controlo, nomeadamente o seu diagnóstico periodontal. A amostra de pacientes sem DII é um total de 40 pacientes provenientes da consulta de Periodontologia da CDU-UCP.

A Tabela XXIII reúne os resultados da quantificação e caracterização da amostra de pacientes sem DII.

Tabela XXIII- Quantificação da amostra e caracterização da amostra de pacientes sem DII.

		Frequência	Percentagem (%)
Tipo Patologia	CU	44	25,7
	DC	85	49,7
Tipo Patologia	Sem DII	40	23,4
Total		169	100,0
		Frequência	Percentagem (%)
Género de pacientes sem DII	Feminino	21	52,5
	Masculino	19	47,5
	Total	40	100,0
		Frequência	Média de Idade
Idade por Género de pacientes sem DII	Feminino	21	44,3
	Masculino	19	54,4
	Total	40	
		Frequência	Desvio Padrão
Desvio Padrão	Feminino	21	17,9
	Masculino	19	12,2
	Total	40	

Relativamente á quantificação da amostra, vemos que 25,7% padeciam de CU, 49,7% padeciam de DC e 23,4% não padeciam de DII.

Descrevendo a caracterização da amostra vemos que dos pacientes sem DII 52,5% são do género feminino com uma média de idades de 44,3 anos com um desvio padrão de

17,9 e 47,5% são do género masculino com uma média de idades de 54,4 anos com um desvio padrão de 12,2.

A tabela XXIV reúne os resultados da caracterização da população sem DII quanto ao seu diagnóstico periodontal.

Tabela XXIV- Caracterização da população sem DII quanto ao seu Diagnóstico Periodontal

		Frequência	Percentagem (%)
Diagnóstico Periodontal	Gengivite	5	12,5
	Periodontite Estágio I Grau A	1	2,5
	Periodontite Estágio I Grau B	3	7,5
	Periodontite Estágio II Grau A	1	2,5
	Periodontite Estágio II Grau B	8	20,0
	Periodontite Estágio III Grau B	7	17,5
	Periodontite Estágio III Grau C	3	7,5
	Periodontite Estágio IV Grau B	2	5,0
	Saúde Periodontal	10	25,0
	Total	40	100,0

Quando analisado, o diagnóstico periodontal mais frequente nos indivíduos que não padecem de DII é saúde periodontal com 25%, seguido de periodontite estágio II grau B com 20,0%, seguido de periodontite estágio III grau B com 17,5%, gengivite com 12,5%, periodontite estágio I grau B e estágio III grau C com 7,5%, periodontite estágio IV grau B com 5,0% e por fim periodontite estágio I grau A e periodontite estágio II grau A ambos com 2,5%.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

A tabela XXV reúne os resultados da associação entre o tipo de DII e a presença de doença periodontal e a presença de doença periodontal em pacientes sem DII.

Tabela XXIII - Associação entre o tipo de DII e a presença de doença periodontal e a presença de doença periodontal em pacientes sem DII

			Presença Doença Periodontal		Total
			Não	Sim	
Tipo Patologia	CU	Contagem	11	33	44
		% em Tipo Patologia	25,0	75,0	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	29	56	85
		% em Tipo Patologia	34,1	65,9	100,0
Tipo Patologia	Sem DII	Contagem	15	25	40
		% em Tipo Patologia	37,5	62,5	100,0
Total		Contagem	55	114	169
		% em Tipo Patologia	32,5	67,5	100,0

(p=0,431)

Comparando os resultados obtidos entre o cruzamento de dados do tipo de DII com a presença de DP, verificamos que pacientes diagnosticados com CU, 75,0% apresentam presença de DP enquanto 25,0% não. Já nos pacientes com DC, 65,9% apresentam DP e 34,1% não. Pacientes sem DII 62,5% apresentam presença de DP e 37,5% não sofrem de DP.

Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

A tabela XXV reúne os resultados da caracterização da população sem DII quanto ao seu diagnóstico periodontal.

Tabela XXIV - Associação entre o tipo de DII e o tipo de diagnóstico periodontal e o diagnóstico periodontal de pacientes sem DII

		Diagnóstico Periodontal									Total	
		Periodontite Estágio I Grau A	Periodontite Estágio I Grau B	Periodontite Estágio II Grau A	Periodontite Estágio II Grau B	Periodontite Estágio III Grau B	Periodontite Estágio III Grau C	Periodontite Estágio IV Grau B	Gengivite	Saúde Periodontal		
Tipo Patologia	CU	Contagem	0	4	0	11	16	0	2	4	7	44
		% em Tipo Patologia	0,0	9,1	0,0	25,0	36,4	0,0	4,5	9,1	15,9	100,0
Tipo Patologia	DC	Contagem	0	8	0	19	20	0	9	15	14	85
		% em Tipo Patologia	0,0	9,4	0,0	22,4	23,5	0,0	10,6	17,6	16,5	100,0
Tipo Patologia	Sem DII	Contagem	1	3	1	8	7	3	2	5	10	40
		% em Tipo Patologia	2,5	7,5	2,5	20,0	17,5	7,5	5,0	12,5	25,0	100,0
Total		Contagem	1	15	1	38	43	3	13	24	31	169
		% em Tipo Patologia	0,6	8,9	0,6	22,5	25,4	1,8	7,7	14,2	18,3	100,0

Do cruzamento de dados entre o diagnóstico periodontal de pacientes sem DII e pacientes com DII, vemos que pacientes com CU a grande maioria exibiu um diagnóstico periodontal de periodontite estágio III grau B 36,4%, periodontite estágio II grau B, 25,0%, saúde periodontal 15,9%, periodontite estágio I grau B e gengivite, ambos com 9,1% e periodontite estágio IV grau B com 4,5%. Em pacientes com DC, a maior parte dos indivíduos obteve um diagnóstico periodontal também de periodontite estágio III grau B, 23,5%, seguido de periodontite estágio II grau B 22,4%, gengivite 17,6%, saúde periodontal 16,5%, periodontite estágio IV grau B 10,6% e periodontite estágio I grau B 9,4%. Em pacientes sem DII a maior percentagem remonta também ao diagnóstico periodontal de

saúde periodontal 25%, seguido de periodontite estágio II grau B com 20%, periodontite estágio III grau B com 17,5%, gengivite com 12,5%, periodontite estágio I grau B e periodontite estágio III grau C ambas com 7,5%, periodontite estágio IV grau B com 5% e periodontite estágio I grau A e periodontite estágio II grau A ambas com 2,5%.

2. Caracterização do microbioma oral

De forma a caracterizar o microbioma oral dos pacientes com DII, foi realizada, numa primeira abordagem, uma estimativa da carga total microbiana e da quantificação dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* por PCR quantitativo. Para que esta caracterização fosse possível, foram analisados 4 grupos: grupo de participantes sem DII [grupo com saúde periodontal (n= 12)]; grupo de participantes sem DII, mas com DP (n = 15), grupo de participantes com CU (n= 40) e grupo de participantes com DC (n= 40). Os resultados obtidos são apresentados na figura 1.

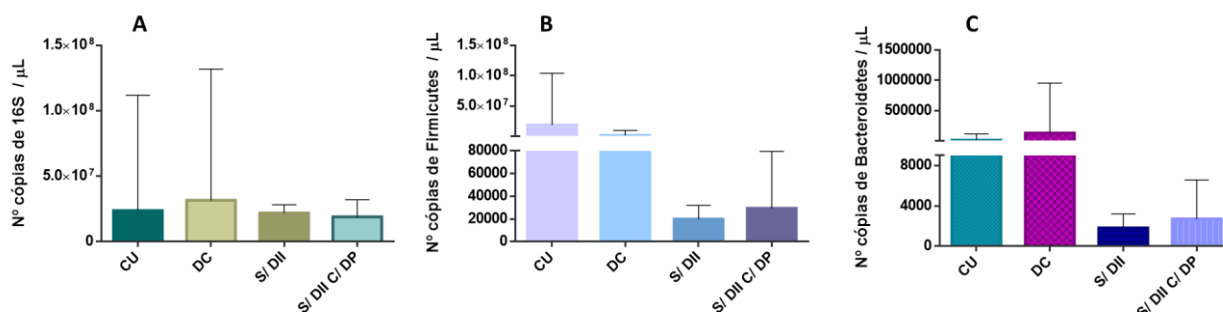


Figura 1 - Quantificação da carga total bacteriana (rRNA 16S) (Figura 1A) e dos filos Firmicutes (Figura 1B) e Bacteroidetes (Figura 1C) de amostras de saliva de pacientes com CU, DC, sem DII (S/ DII) e sem DII com DP (S/ DII C/ DP)

Os resultados mostram que os grupos analisados apresentam valores de carga total bacteriana muito semelhantes, com valores de nº de cópias de 16S de $2.37 \times 10^7 \pm 8.82 \times 10^7$ para o grupo CU, $3.16 \times 10^7 \pm 1.00 \times 10^8$ para o grupo DC, $2.17 \times 10^7 \pm 6.47 \times 10^6$ para o grupo S/ DII e $1.85 \times 10^7 \pm 1.14 \times 10^8$ para o grupo S/ DII C/ DP, não havendo diferenças estatísticas entre eles (ANOVA, $p > 0.0001$).

Apesar de não terem sido observadas diferenças estatísticas (ANOVA, $p > 0.0001$), foi possível verificar uma tendência para maiores valores de carga dos filos Firmicutes e

Bacteroidetes (Figura 1B e C), nas amostras de saliva de pacientes com DII. Nestes casos foi possível quantificar nº de cópias de Firmicutes de $1.38 \times 10^7 \pm 8.82 \times 10^7$ para o grupo CU, $1.29 \times 10^6 \pm 8.12 \times 10^6$ para o grupo DC, 19855 ± 12096 para o grupo S/ DII e 29262 ± 50280 para o grupo S/ DII C/ DP. Os valores de nº de cópias de Bacteroidetes obtidos para os diferentes grupos foram de 18189 ± 105181 , 135720 ± 817571 , 1815 ± 1393 e 2706 ± 3865 para os grupos CU, DC, S/ DII e S/ DII C/ DP, respetivamente.

De forma a verificar a influência da DP na quantificação da carga total bacteriana e dos filos Bacteroidetes e Firmicutes, foi realizada a comparação destas quantificações bacterianas com a presença de CU com e sem DP e DC com e sem esta patologia oral. Os resultados obtidos foram comparados com um grupo de pacientes sem DII com DP e são apresentados na figura 2.

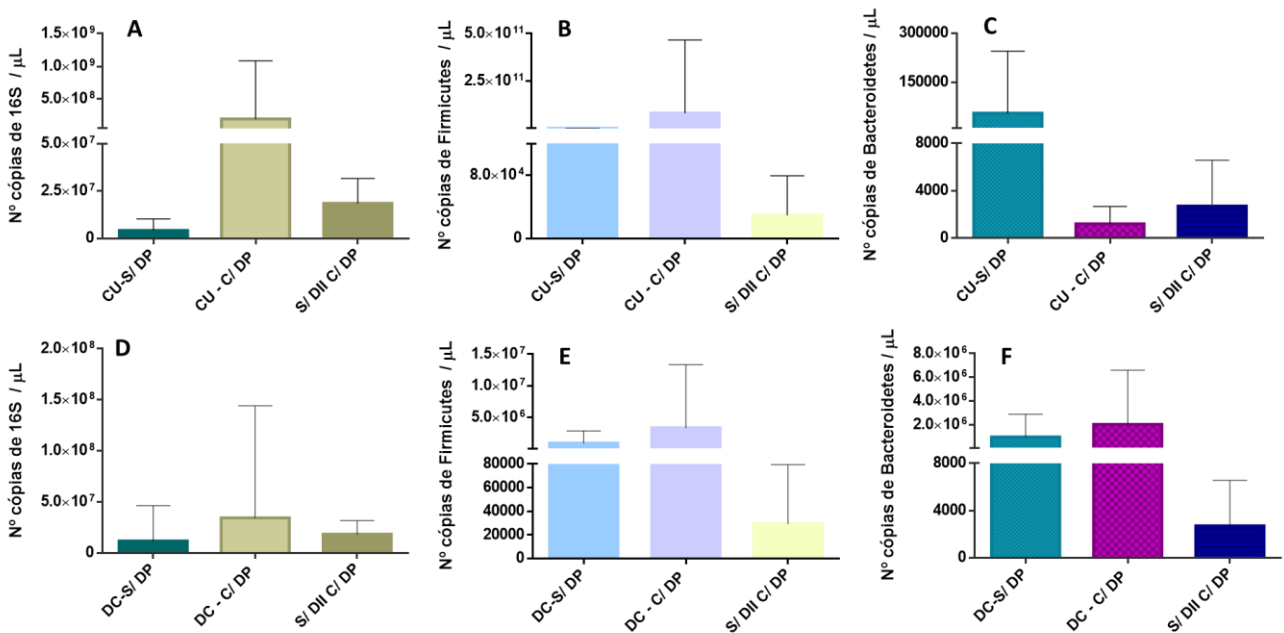


Figura 2 - Comparação da quantificação da carga total bacteriana e dos filos Firmicutes e Bacteroidetes de amostras de saliva de pacientes com CU com e sem DP e DC com e sem DP

Os resultados mostram que, apesar de não haver diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (ANOVA $p > 0,0001$), existe uma relação entre a quantidade de Firmicutes e Bacteroidetes presentes com a saúde periodontal. Pacientes com DII, tanto na forma de CU como de DC, apresentam maiores valores de carga de Bacteroidetes e Firmicutes do que pacientes sem DII com DP.

É importante ressaltar os resultados obtidos para a quantificação da carga de Bacteroidetes no grupo de pacientes com CU. Neste caso é possível verificar que apenas pacientes com CU sem DP apresentam valores mais elevados deste filo quando comparados com o grupo sem DII com DP, com valores de número de cópias de Bacteroidetes de 55195 ± 189835 .

3. Caracterização do perfil inflamatório de pacientes com DII

De forma a caracterizar o perfil inflamatório de pacientes com DII, foram quantificadas 3 proteínas pro-inflamatórias (IL-1 β , TNF α e IL-6) e 3 proteínas anti-inflamatórias (INFY, IL-10 e IL-4) já detetadas em amostras de saliva (43) e presentes em processos inflamatórios. Para este estudo foram avaliados 4 grupos de pacientes: grupo sem DII [grupo com saúde periodontal (n= 12)]; grupo sem DII, mas com DP (n = 15), grupo com CU (n= 15) e grupo com DC (n= 15). Os resultados obtidos são apresentados na figura 3.

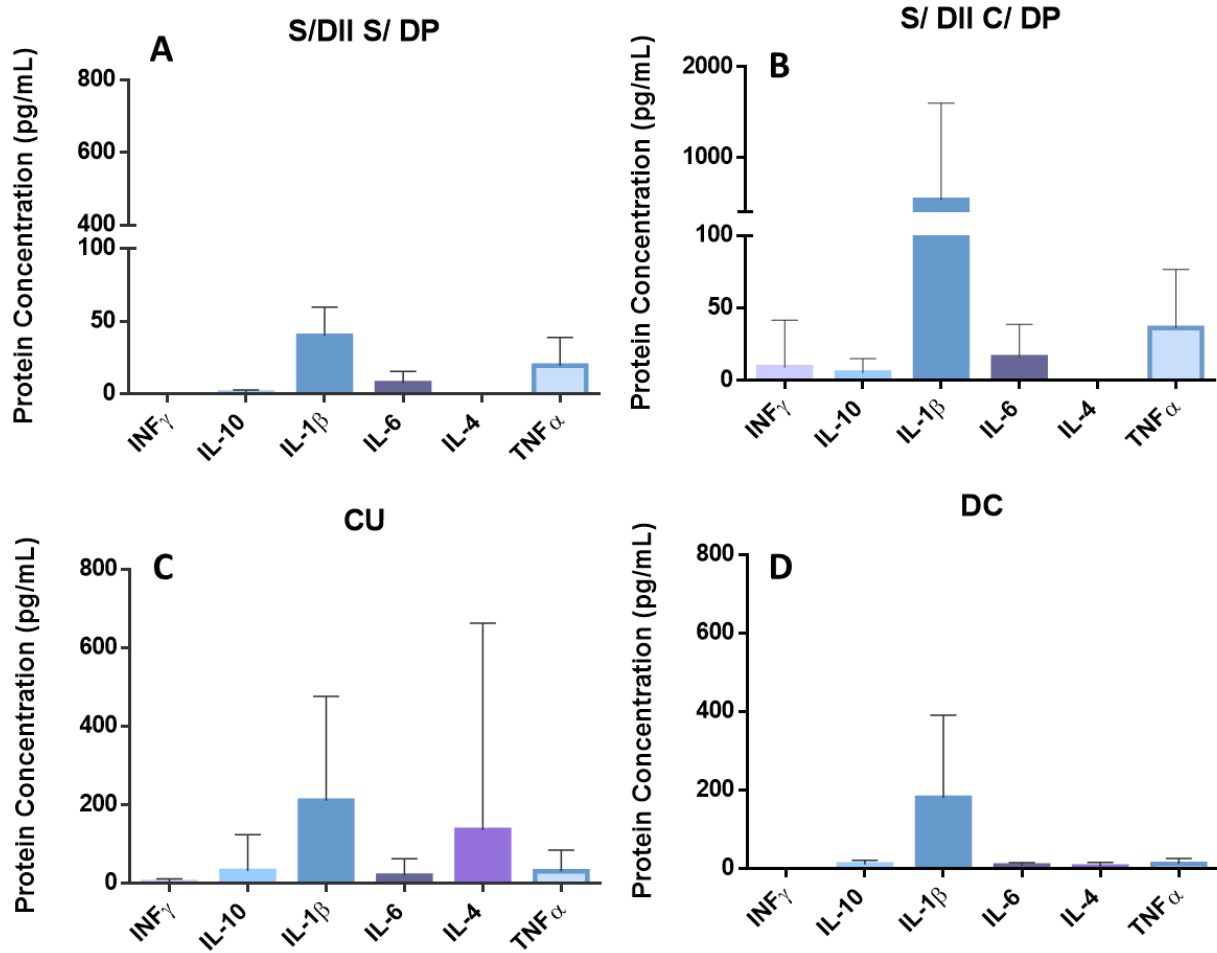


Figura 3 - Quantificação das proteínas inflamatórias em pacientes sem DII e sem DP (A), sem DII e com DP (B), com CU (C) e com DC (D)

Os resultados mostram que pacientes sem DII com saúde periodontal apresentam níveis basais de citocinas pro-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF α abaixo dos 50 pg/mL. Já no caso do grupo de pacientes sem DII, mas com DP é possível verificar um aumento da quantidade de IL-1 β para concentrações de $533,4 \pm 1068$ pg/mL, e um aumento das concentrações de INF γ , IL-10 e TNF α para $9,07 \pm 32,5$, $5,40 \pm 9,67$ e $30,1 \pm 40,5$ pg/mL, respetivamente.

No caso dos pacientes com DII é possível verificar um perfil inflamatório diferente dos anteriores, onde apenas a IL-1 β surge aumentada para valores que rondam os 200 pg/mL em ambas as formas da doença. No caso dos pacientes com CU, é ainda possível



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

verificar que estes pacientes possuem valores aumentados de IL-4 com valores de concentração de $135,9 \pm 526,5$ pg/mL.



DISCUSSÃO



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Discussão

Através da recolha, análise e correlação dos dados recolhidos dos 129 participantes consultados no Centro-Hospitalar Tondela Viseu e a comparação com o grupo controlo constituído por 40 participantes provenientes da consulta de Periodontologia da CDU-UCP, foi possível a caracterização da saúde oral de pacientes com DII.

Na associação da presença de DP com a presença de DII, conseguimos perceber que os participantes sem DII apresentam maior taxas de saúde periodontal, apresentando uma percentagem de 37,5% de participantes que não apresentam comorbidade por DP. Já os participantes com DII, apresentam percentagens mais elevadas de DP e apenas 31% não padece de DP.

Através do cruzamento dos dados relativos ao diagnóstico periodontal de participantes com e sem DII, é possível verificar que os participantes que não padecem de DII apresentam como mais frequente o diagnóstico de saúde periodontal com 25% e menos frequente o diagnóstico de periodontite estágio I e II, ambos grau A com 2,5% cada. Já os participantes com DII apresentam como diagnóstico mais prevalente periodontite estágio III grau B com 27,9%, sendo o menos frequente periodontite estágio IV grau B com 8,5% e uma percentagem de saúde periodontal de 21% sendo esta comparativamente inferior á dos participantes sem DII.

A literatura afirma que a DII está associada a um risco significativamente maior de DP e a uma saúde oral mais pobre em comparação a pacientes sem DII (25). Nesta fase do estudo foi possível perceber uma tendência entre o maior risco de DP e a DII, mesmo não sendo esta estatisticamente significativa, uma vez que participantes sem DII comparativamente aos participantes com DII apresentaram percentagens inferiores de comorbidade por DP e percentagens superiores de saúde periodontal, sendo este o diagnóstico mais frequente neste grupo.

Bertl et al. afirma que participantes diagnosticados com DC têm uma maior predisposição para um diagnóstico periodontal patológico em relação a participantes com CU e participantes sem DII (44).

Individualizando o tipo de DII e relacionando com o diagnóstico periodontal, verificámos que 75% dos participantes com CU apresentam DP (sendo a periodontite estágio III grau B o diagnóstico mais frequente), assim como 65,9% dos participantes com DC (sendo a periodontite estágio III grau B o diagnóstico mais frequente) e 62,5% dos participantes sem DII (sendo a saúde periodontal o diagnóstico mais frequente).

Apesar destes dados não estarem inteiramente de acordo com a literatura, uma vez que os participantes com DC foram menos afetados pela DP do que os participantes com CU, quando integrados com os participantes sem DII, os resultados corroboram o descrito na literatura, uma vez que este grupo foi o que apresentou menos presença de DP em relação aos outros.

Constatou-se também que 35,7% dos participantes no estudo tinham pelo menos uma peça dentária cariada. Quanto á prevalência de cárie em indivíduos com DII é descrito na literatura que existe associação entre cárie dentária e a DII (45). Como nas amostras recolhidas apenas 35,7% apresentou pelo menos uma peça dentária cariada e não foi possível a comparação com o grupo sadio, esta associação entre as duas patologias descrita na literatura não foi possível de verificar.

Chandan et al. refere também que indivíduos com DII têm uma probabilidade de 1,18 (DC) e 1,09 (CU) vezes superior, em relação a indivíduos sadios de necessitar de tratamento dentário (45). Nesta fase do estudo não foi possível a comparação destes com o grupo controlo, mas verificámos que 94,6% de participantes com DII necessitavam de tratamento médico dentário. Dos participantes com CU, 90,9% necessitava de tratamento médico-dentário e dos participantes com DC 96,5% também apresentou essa necessidade. Esta necessidade provavelmente está evidente devido á maior incidência de DP.

Em relação há necessidade de reabilitação protética, esta não foi possível de comparar com o grupo controlo, mas verificámos que apenas 39,5% de participantes com DII necessitam de reabilitação protética, não havendo uma diferença significativa entre participantes com DC e CU.

Depois de cumprido o objetivo relacionado à análise e caracterização da saúde oral de pacientes com DII, podemos aferir que o protocolo personalizado de tratamentos e cuidados de saúde oral do indivíduo com DII passa por um controlo e uma manutenção mais cuidada na área da periodontologia, visto haver uma tendência para o desenvolvimento de DP, tanto descrita na literatura como demonstrada neste estudo.

Neste estudo foi ainda possível fazer uma caracterização do microbioma oral, ao nível da carga total bacteriana e dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, de indivíduos diagnosticados com DII que frequentam a consulta de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

A associação entre o microbioma intestinal e oral tem vindo a ser estudada. Estudos recentes mostraram que bactérias orais típicas são capazes de colonizar a mucosa intestinal (46), demonstrando sua capacidade de induzir inflamação intestinal em ratos, sugerindo que os patobiontes intestinais podem ter origem na cavidade oral, particularmente membros do género *Streptococcus* (47). Níveis mais altos de inflamação intestinal em pacientes com DII têm sido associados a um aumento de bactérias típicas da cavidade oral (*Veillonella dispar*, *Aggregatibacter segnis*, *Campylobacter*, *Lachnospiraceae*, *Veillonella parvula*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Megasphaera*) (48,49).

Em 2022, *Conrads et al.* mostrou que a composição microbiana oral de pacientes com DII está alterada quando comparada com pacientes saudáveis (47). Este estudo mostrou que o microbioma oral destes pacientes estava enriquecido com bactérias do género *Prevotella* e *Veillonella*, ao contrário do intestinal, rico em *Clostridium sensu stricto 1* e *Escherichia-Shigella*, bactérias altamente patogénicas.

A disbiose da microbiota intestinal tem sido amplamente associada com a DII, incluindo a redução na diversidade, e a depleção de bactérias pertencentes aos filos Firmicutes (onde se incluem os géneros *Lactobacillus* e *Clostridium*) e Bacteroidetes (onde se encontram os géneros *Prevotella*) (47,50). No entanto, a comparação direta nas abundâncias e diversidade entre microbiota intestinal e oral, não pode ser feita.

Docktor et al. reportou uma diminuição significativa na diversidade geral no microbioma oral em pacientes pediátricos com DC em comparação com os saudáveis (51). Dois estudos recentes sobre o papel do microbioma salivar na causa da DII revelou maior abundância de *Veillonellaceae* em DC (52,53).

Said et al. mostrou que a composição de microbiota salivar de pacientes com DII era rico nos géneros *Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella* e *Gemella*) que contribuem amplamente para a disbiose observada na microbiota oral de pacientes com DII (54). O género *Prevotella* (do filo Bacteroidetes) também foi encontrado entre os dominantes na cavidade oral e fortes impulsionadores da disbiose do microbioma oral durante a DII.

Zhang *et al.* mostrou ainda que esta abundância de *Prevotella* está presente na fase ativa da DC (53). No que diz respeito aos filos presentes no microbioma salivar de pacientes com DII, foi já comprovada uma abundância aumentada de Bacteroidetes (ao contrário do que se acontece com o microbioma intestinal) e uma abundância reduzida de *Proteobactérias* em pacientes com DII (54). Relativamente à relação entre a CU e o microbioma oral, são escassos os dados publicados até hoje.

Como já foi referido e comprovado neste trabalho, a DII está associada à DP, uma doença oral causada por bactérias (55,56). Apesar desta aparente associação também neste caso os dados presentes na literatura são escassos (54,57).

Na tentativa de colmatar estas lacunas, neste trabalho foi realizada uma caracterização preliminar do microbioma oral de pacientes com DII ao nível da carga total bacteriana e dos géneros Bacteroidetes e Firmicutes. De forma a perceber a associação do microbioma oral de pacientes com DII e a DP, os resultados foram comparados com um grupo de pessoas sem DII e com saúde periodontal e com um grupo de pessoas sem DII e com DP.

Os resultados mostraram que apesar de não haver diferenças entre a carga total bacteriana entre os grupos avaliados, existe uma diferença entre a carga dos filos avaliados. Tal como descrito na literatura, pacientes com DII apresentam maior abundância de Bacteroidetes no microbioma oral, tanto na forma de DC como CU, muito provavelmente devido à presença do género *Prevotella*, grande responsável pela disbiose do microbioma oral em doentes com DII. O mesmo perfil se observa para os Firmicutes, onde a sua abundância na cavidade oral é superior em pacientes com DII, em ambas as formas da doença.

Relativamente à associação da abundância destes filos com a doença periodontal, a literatura científica mostra algumas evidências de que *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria* estão aumentados em pacientes com DP (58). Mais ainda, a literatura descreve que o microbioma oral está altamente associado a bolsas com DP que incluem os filos *Spirochaetes*, género *Treponema*, *Synergistetes*, género *Sinergistes* e *Bacteroidetes*, como géneros *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Tannerella* (59), pelo que se espera que estes estejam aumentados em pacientes com DP. Os resultados mostram que, apesar da ausência de significância estatística, pacientes com DII, tanto na forma de CU como de DC, apresentam maiores valores de carga de Bacteroidetes e Firmicutes do que

pacientes sem DII com DP, corroborando a literatura. Mais ainda, foi possível verificar que apenas pacientes com CU sem DP apresentam valores mais elevados deste filo quando comparados com o grupo sem DII com DP. Isto pode ser indicativo, de que apesar de haver uma contribuição da DP para a quantificação destes filos, a grande contribuição desta quantificação está relacionada com a presença da DII. Estes são os primeiros indícios desta associação e mais estudos deverão ser realizados para comprovar esta relação.

No futuro pretende-se utilizar técnicas de sequenciação de forma a caracterizar o microbioma oral destes grupos comparando com o seu microbioma intestinal, ganhando assim mais informação sobre este tópico.

Sendo a DII uma doença inflamatória; a resposta imune, onde ocorre a formação de citocinas, é o principal elemento fisiopatológico que controla o início, a evolução e a resolução desta forma de inflamação (60).

Estudos recentes reportados na literatura fornecem uma imagem quase completa da natureza desta resposta. O primeiro nível de respostas de citocinas é governado pelos padrões de diferenciação de células T que dominam a doença. Na DC as principais citocinas surgem da diferenciação de células Th1 e Th17 CD⁴⁺ que levam à formação de IFN- γ e IL-17/IL-22. A importância relativa destas citocinas para a DC ainda não é clara, embora haja evidências crescentes de que o IFN- γ é uma das mais abundantes (61).

No que diz respeito à CU, é descrito que o processo de diferenciação do tipo Th2 é fundamental, o que resulta na expansão de células NKT produtoras de IL-13 e provavelmente IL-5 (62).

Esses padrões de citocinas específicos da doença dão origem a um segundo nível de citocinas que abrangem a divisão Th1/Th17-Th2 e atuam como facilitadores da inflamação. Essas citocinas incluem o bem conhecido TNF- α , IL-1 β e IL-6, bem como uma citocina mais recentemente estudada conhecida como TL1A (63).

O estudo da formação das citocinas presentes na DII e outras formas de inflamação da mucosa fornecem não só informações importantes sobre o mecanismo desta doença, mas também é importante para o desenvolvimento de novas terapias (63,64). Nos dias de hoje, as terapias para o tratamento da DII visam manipular o sistema imunitário para um efeito terapêutico através da inibição da atividade pro-inflamatória (64). As terapêuticas biológicas como *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF), anti-integrinas e anti-interleucinas estão entre as mais usadas para combater a DII.

Desta forma, neste trabalho pretendeu-se ganhar mais informação sobre a citocinas formadas na DII através de amostras de saliva de pacientes com DII. Desta forma, e com o intuito de conhecer o perfil inflamatório destes pacientes, foram quantificadas 3 proteínas pro-inflamatórias e 3 proteínas anti-inflamatórias anteriormente detetadas em amostras de saliva.

Este estudo mostra que, tal como os estudos anteriores, é possível verificar uma abundância aumentada da proteína salivar pro-inflamatória IL-1 β no grupo de participantes com DII, em ambas as formas da doença. Mais ainda, em pacientes com CU foi possível verificar que a proteína salivar anti-inflamatória IL-4 está presente em valores aumentados. Apesar de este dado não estar ainda descrito na literatura, a justificação deste resultado pode ser devido ao fato de a IL-4 ser produzida por linfócitos T do tipo Th2, o mesmo tipo de diferenciação descrito para a CU que leva à formação de IL-13 e IL-5 (60).

É ainda importante referir, que apesar de existirem evidências científicas de que a proteína pro-inflamatória TNF- α está aumentada em pacientes com DII, este fato não se verificou neste estudo. Isto pode ser justificado pela presença de alguns participantes no grupo de DII sob terapêutica anti-TNF- α . Em estudos futuros será interessante avaliar pacientes naíve desta terapêutica.

No caso da relação do perfil inflamatório de pacientes com DII e a DP, sabe-se que na DP se a patogenicidade imunológica do microbioma local for elevada pela colonização de patógenos-chave, ocorre um aumento da resposta imune do hospedeiro e a destruição do tecido é iniciada. A interação entre o microbioma e todas as células do hospedeiro leva a uma primeira onda de secreção de citocinas, que participa principalmente da amplificação da cascata de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6) e do recrutamento, ativação e diferenciação de células imunes específicas (65).

Por este motivo, espera-se que estas citocinas estejam aumentadas com pacientes com DP. Os resultados aqui descritos mostram que em pacientes sem DII, os que não apresentam DP, as citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6 estão reduzidas em relação aos que apresentam DP, tal como foi descrito na literatura. No entanto, estes valores nunca são superiores aos encontrados no grupo de pacientes com DII.

Estudos futuros pretenderão encontrar outras proteínas salivares inflamatórias que possam caracterizar a DII e propor novos alvos terapêuticos para esta doença. Pretender-



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

se-á igualmente perceber se a calprotectina salivar poderá ser usada para o diagnóstico e monitorização da DII.



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.



CONCLUSÕES



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Conclusões

O presente estudo é relativo à caracterização do microbioma oral, da saúde oral e sistémica, hábitos diários e comportamentos de saúde oral de uma amostra de pacientes diagnosticados com DII e um grupo controlo.

As principais conclusões da população estudada são as seguintes:

- I. O grau de escolaridade mais prevalente foi o ensino médio, correspondendo aos anos do 9º ao 12º;
- II. Os comportamentos de saúde e higiene oral diária revelam que a maioria dos participantes tem hábitos diários de escovagem dentária, contrariamente ao uso do fio dentário que maioritariamente não é usado;
- III. Quanto à saúde sistémica, a presença de alergias apresentou-se com a maior prevalência seguindo-se de doenças de estômago e doenças renais;
- IV. O diagnóstico periodontal mais frequente em pacientes com DII foi periodontite estágio III grau B (precisando a maioria de tratamento dentário) e no grupo controlo foi saúde periodontal.
- V. A saúde oral dos pacientes com CU revelou uma incidência aumentada de DP quando comparado a pacientes com DC e ao grupo controlo;
- VI. Relativamente aos dados do microbioma oral, foi possível verificar que a cavidade oral de pacientes com DII, nas duas formas da doença, possui abundâncias aumentadas dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, filos estes que incluem as bactérias patogénicas fortemente associadas à DII. Foi ainda possível concluir que o perfil inflamatório de pacientes com DII é distinto de pacientes sem DII com e sem DP. No caso da CU, verificaram-se níveis elevados da interleucina anti-inflamatória IL-4, o que não se verificou nos outros grupos avaliados.

A realização deste estudo permitiu alargar o conhecimento dos fatores como a saúde e o microbioma orais associados à DII. A caracterização detalhada dos pacientes associado à caracterização do microbioma oral de pacientes com esta doença permite abrir portas a futuras investigações com vista a adequar protocolos terapêuticos a cada paciente, promovendo a medicina de precisão.



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Referências Bibliográficas

1. Xun Z, Zhang Q, Xu T, Chen N, Chen F. Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles. *Front Microbiol.* 2018 May 30;9.
2. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. Vol. 39, *Immunology and Allergy Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2019. p. 63–79.
3. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. Vol. 12, *Journal of medicine and life.* NLM (Medline); 2019. p. 113–22.
4. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019.
5. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015 Mar 5;519(7541):92–6.
6. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. Vol. 510, *Clinica Chimica Acta.* Elsevier B.V.; 2020. p. 556–65.
7. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Vol. 15, *Biology Direct.* BioMed Central Ltd; 2020.
8. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month.* 2018 Feb 1;64(2):20–57.
9. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7;20(1):91–9.
10. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Vol. 55, *Gut.* 2006.
11. Loftus E v. Crohn's disease: Why the disparity in mortality? Vol. 55, *Gut.* 2006. p. 447–9.
12. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 53, *Gut.* 2004.

13. Mills SC, Roon AC, Orchard TR, Tekkis PP. Crohn's disease. *Clinical Evidence*. 2009;4:1-33.
14. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1756–70.
15. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K, et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease [Internet]. 2006. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/3668.asp>
16. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Apr 16;110(4):564–71.
17. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. Vol. 65, *Disease-a-Month*. Mosby Inc.; 2019.
18. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Mar 1;16(3):343-356.e3.
19. Ganji-Arjenaki M, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Mephrolithiasis as a common urinary system manifestation of inflammatory bowel diseases; a clinical review and meta-analysis. Vol. 6, *Journal of Nephropathology*. Society of Diabetic Nephropathy Prevention; 2017. p. 264–9.
20. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 14, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2016. p. 1245-1255.e8.
21. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. Vol. 99, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 1021–9.
22. Nijakowski K. Oral Health in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Qualified for Biologic Treatment. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.
23. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. Vol. 54, *Dental Clinics of North America*. 2010. p. 441–54.

24. Nijakowski K, Gruszczyński D, Surdacka A. Oral health status in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review. Vol. 18, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2021.
25. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AVB, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. Vol. 44, Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2017. p. 382–93.
26. Lauritano D, Boccari E, Stasio D Di, Vella F Della, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. Vol. 9, Diagnostics. MDPI AG; 2019.
27. She YY, Kong XB, Ge YP, Liu ZY, Chen JY, Jiang JW, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. BMC Oral Health. 2020 Mar 12;20(1).
28. Tan CXW, Brand HS, Kalender B, de Boer NKH, Forouzanfar T, de Visscher JGAM. Dental and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. Clin Oral Investig. 2021 Sep 1;25(9):5273–80.
29. Marruganti C, Discepoli N, Gaeta C, Franciosi G, Ferrari M, Grandini S. Dental Caries Occurrence in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 55, Caries Research. S. Karger AG; 2021. p. 485–95.
30. Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Vol. 6, Gastroenterology Report. Oxford University Press; 2018. p. 75–82.
31. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. Vol. 510, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2020. p. 556–65.
32. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: From biomarker to biological function. Gut. BMJ Publishing Group; 2021.
33. Eliakim A, Suliman I, Sudão F, Fried M, Geary SR, Zelândia N, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines.
34. Vrabie R, Kane S. Noninvasive Markers of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 10, Gastroenterology & Hepatology. 2014.
35. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: Beyond intestinal organic diseases. Vol. 60, Panminerva Medica. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 29–34.

36. Kalla R, Kennedy NA, Ventham NT, Boyapati RK, Adams AT, Nimmo ER, et al. Serum Calprotectin: A Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Inflammatory Bowel Diseases. *American Journal of Gastroenterology*. 2016 Dec 1;111(12):1796–805.
37. Haisma SM, van Rheenen PF, Wagenmakers L, Muller Kobold A. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child*. 2020 Oct 1;105(10):996–8.
38. Majster M, Almer S, Boström EA. Salivary calprotectin is elevated in patients with active inflammatory bowel disease. *Arch Oral Biol*. 2019 Nov;107:104528.
39. Haririan H, Andrukhov O, Pablik E, Neuhofer M, Moritz A, Rausch-Fan X. Comparative Analysis of Calcium-Binding Myeloid-Related Protein-8/14 in Saliva and Serum of Patients With Periodontitis and Healthy Individuals. *J Periodontol* [Internet]. 2016 Feb;87(2):184–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2015.150254>
40. Esteves E, Mendes AK, Barros M, Figueiredo C, Andrade J, Capelo J, et al. Population wide testing pooling strategy for SARS-CoV-2 detection using saliva. *PLoS One*. 2022 Jan 1;17.
41. Costa RP, Resende MS, Pinto MG, Mendes L. Periodontal diagnosis: A decision flowchart for the new classification. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*. 2019;60(4):189–96.
42. Esteves E, Mendes AK, Barros M, Figueiredo C, Andrade J, Capelo J, et al. Population wide testing pooling strategy for SARS-CoV-2 detection using saliva. *PLoS One*. 2022 Jan 1;17.
43. Esteves E, Mendes VM, Manadas B, Lopes R, Bernardino L, Correia MJ, et al. COVID-19 Salivary Protein Profile: Unravelling Molecular Aspects of SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2022 Oct 1;11(19).
44. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann C, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease - PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022 Dec 1;49(12):1262–74.
45. Chandan JS, Thomas T. The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *Br Dent J*. 2017 Apr 7;222(7):549–53.
46. Ray K. The oral-gut axis in IBD. Vol. 17, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research; 2020. p. 532.

47. Abdelbary MMH, Hatting M, Bott A, Dahlhausen A, Keller D, Trautwein C, et al. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Oct 7;12.
48. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019 Feb 1;4(2):293–305.
49. Caenepeel C, Sadat Seyed Tabib N, Vieira-Silva S, Vermeire S. Review article: how the intestinal microbiota may reflect disease activity and influence therapeutic outcome in inflammatory bowel disease. Vol. 52, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1453–68.
50. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory bowel disease. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology.* Frontiers Media S.A.; 2018.
51. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18(5):935–42.
52. Xun Z, Zhang Q, Xu T, Chen N, Chen F. Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles. *Front Microbiol.* 2018 May 30;9(MAY).
53. Zhang T, Kayani M ur R, Hong L, Zhang C, Zhong J, Wang Z, et al. Dynamics of the Salivary Microbiome During Different Phases of Crohn's Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Oct 6;10.
54. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Research.* 2014 Feb;21(1):15–25.
55. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Dec;19(13):2768–77.
56. She YY, Kong XB, Ge YP, Liu ZY, Chen JY, Jiang JW, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020 Mar 12;20(1).

57. Read E, Curtis MA, Neves JF. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. Vol. 18, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Research; 2021. p. 731–42.
58. Siddiqui R, Badran Z, Boghossian A, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease. Future Sci OA [Internet]. 2023 Jun 12;FSO856. Available from: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0062>
59. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. Immunol Lett. 2014 Dec 1;162(2):22–38.
60. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, Macdonald TT. Interleukin-2- and interferon- γ -secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. Vol. 78, Immunology. 1993.
61. Marafini I, Sedda S, Dinallo V, Monteleone G. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD. Vol. 19, Expert Opinion on Biological Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 1207–17.
62. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory bowel disease: Updates on molecular targets for biologics. Vol. 11, Gut and Liver. Joe Bok Chung; 2017. p. 455–63.
63. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1756-1767.e1.
64. Porter RJ, Andrews C, Brice DP, Durum SK, McLean MH. Can we target endogenous anti-inflammatory responses as a therapeutic strategy for inflammatory bowel disease? Vol. 24, Inflammatory Bowel Diseases. Oxford University Press; 2018. p. 2123–34.
65. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Vol. 11, International Journal of Oral Science. Springer Nature; 2019.



ANEXOS



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrintestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

Anexos

Anexo 1 - Questionário aplicado aos participantes.

Projeto Microbioma Oral – 2021

1. CÓDIGO

1.1. Identificador (caso seja paciente da clínica, coloque o número do processo)

2. DADOS DA AMOSTRA

2.1. Código da amostra: _____

2.2 .Código do paciente: _____

2.3. Data de Preenchimento (dd/mm/aaaa) : _____

2.4. Material biológico

Saliva

Bochecho

Biofilme

Não recolheu amostra biológica

2.5. Amostragem:

1ª amostragem

Amostragem de follow-up

2.6. Hora de Recolha: _____

2.7. Data de colheita (dd/mm/aaaa) _____

2.8. Local de amostragem:

Centro Hospitalar Tondela Viseu

Clínica Dentária UCP

Actividade Sénior Viseu

Outros

3. DADOS PESSOAIS DO DADOR

3.1. Origem do paciente

Clinica dentária UCP

Centro Hospitalar Tondela Viseu

Outros

3.2. Nome do paciente: _____

3.3. Morada: _____

3.4. Telemovel; _____

3.5. E-mail: _____

3.6. NIF: _____

3.7. Data de Nascimento (dd/mm/aaaa): _____

3.8. Género

Feminino

Masculino

3.9. Etnia

Caucasiana

Africana

Oriental

Cigana

Outra

Não respondeu

3.10. Nível de Escolaridade

Básico (até ao 9º ano)

Médio (até ao 12º ano)

Licenciatura, Mestrado e/ou Doutoramento

Outra

Não respondeu

3.11. Investigador: _____

3.12. Data do preenchimento (dd/mm/aaaa): _____

4. INFORMAÇÕES DE SAÚDE GERAL DO DADOR

O grupo de questões que se segue destina-se a recolher informação geral acerca da sua saúde

4.1. Tem hipertensão?

Sim

Não

Não sabe

4.2. Tem Diabetes?

Tipo 1

Tipo 2

Não sabe (qual o tipo)

Não tem

4.3. Tem ou já teve alguma destas patologias?

	Sim	Não	Não sabe
Problemas cardíacos			
Doenças de sangue			
Doenças de fígado			
Doenças de estômago			
Doenças renais			
Doenças intestinais			
Cancro			
Alergias			
Outras doenças			

4.4. Especifique o tipo (diagnóstico) da patologia:

4.5. Foi sujeito a algum tratamento de radioterapia ou quimioterapia?

Sim

Não

4.6. Se sim, há quanto tempo? (anos)

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60

Anos



4.7. História Familiar - Existem doenças na família como?

Doenças Cardíacas

Diabetes

Cancro

Outra

Não tem

4.8. Qual ? _____

5. COVID-19

5.1. Foi diagnosticado com COVID-19 há menos de 90 dias ?

Sim

Não

5.2. Já foi submetido a vacinação ?

Sim

Não

5.3. Qual a vacina administrada?

Pfizer-BioNTech

Moderna

Johnson & Johnson/Janssen

AstraZeneca

Novavax

Outra. Por favor especificar qual: _____

5.4. Quantas doses já recebeu ? _____

6. MEDICAÇÃO

O grupo de questões que se segue pretende recolher informações relevantes relativas à sua medicação:

6.1. Faz algum tipo de tratamento médico ou medicação com regularidade?

Sim

Não

Não sabe

6.2. Se sim, refira-o:

6.3. Fez algum tipo de tratamento médico ou medicação nos últimos 30 dias?

Sim

Não

6.4. Se sim, refira-o :

6.5. Responda às seguintes questões:

	Sim	Não	Não sabe
Tomou algum antibiótico nos últimos 3 meses?			
Recebeu recentemente a vacina da gripe? (últimos 6 meses)			
Nos últimos 12 meses foi consultado por um médico?			

6.6. Refira o(s) nome(s) do(s) antibiótico(s):

7. HÁBITOS TABÁGICOS

O grupo de questões que se segue pretende avaliar os seus hábitos tabágicos.

7.1. Fuma ou já fumou?

Sim

Não

Ex-fumador

7.2. Se fuma/fumou:

Com que idade começou a fumar? _____

Não sabe

7.3. Quantos cigarros fuma/fumava (por **dia**): Nota: um maço equivale a 20 cigarros.

Até 10

Mais do que 10

Não sabe

7.4. Se é ex-fumador há quantos **anos** deixou de fumar?

Sabe _____

Não sabe

8. CONSUMO DE ALCOOL

O grupo de questões que se segue pretende avaliar o seu consumo de álcool.

8.1. Bebe ou já bebeu, regularmente, bebidas alcoólicas?

Sim

Não

8.2. Se bebe/bebeu; com que idade começou?

Idade _____

Não sabe

8.3. Se bebe ou já bebeu, preencha o seguinte quadro:

Nº copos vinho (por semana)	Até 14	Mais de 14	Não sabe	Não bebe
Nº cervejas (por semana)	Até 14	Mais de 14	Não sabe	Não bebe
Nº digestivos/bebidas brancas (por semana)	Até 7	Mais de 7	Não sabe	Não bebe

8.4. Deixou de beber? Se sim com qual idade?

Sim _____

Não

9. ALTERAÇÕES HORMONAIIS

O grupo de questões que se segue pretende avaliar possíveis alterações hormonais.

9.1. Está grávida?

Sim

Não

9.2. Se sim, de quantas semanas?

0 4 8 12 16 20 24 28 32 36

Nº semanas



9.3. Encontra-se na menopausa?

Sim

Não

9.4. Se sim, há quanto tempo (anos)? _____

9.5. Há quanto tempo teve a última menstruação (dias) ? _____

9.6 Toma anticoncecionais?

Sim

Não

10. HÁBITOS E COMPORTAMENTO DE HIGIENE ORAL

O grupo de questões que se segue pretende avaliar os seus hábitos e comportamentos de higiene oral.

10.1. Costuma escovar os dentes diariamente?

Sim

Não

10.2. Se sim, quantas vezes por dia?

1

2

3

> 3

10.3. Costuma utilizar fio dentário?

Não

Sim, às vezes

Sim, diariamente

Não sei o que é o fio dentário.

10.4. Quando foi a última vez que visitou um dentista?

Há 1 ano

Há 2 anos

Entre 2 e 5 anos

Há mais de 5 anos

Nunca

10.5. Sente alguma dor na região da face ou no interior da boca?

Sim

Não

10.6. Sente que a sua boca esta "seca"?

Sim

Não

10.7. Se sim, tenta compensar este facto com maior consumo de água?

Sim

Não

10.8. Sente alguma alteração no paladar?

Sim

Não

11. REABILITAÇÃO PROTÉTICA

As questões que se seguem relacionam-se com o uso de prótese.

11.1 Utiliza prótese?

Sim

Não

11.2 Em qual das arcadas ?

Superior

Inferior

Ambas

11.3 Qual o tipo da prótese ?

	Total	Parcial acrílica	Parcial esquelética
Superior			
Inferior			

11.4. A que tipo de classificação de Kennedy corresponde a prótese que utiliza?

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Sem classificação
Superior					
Inferior					

11.5 Quando utiliza a(s) prótese(s) ?

Sempre

Às vezes

Só durante as refeições

Nunca

11.6. Como faz a higienização da sua prótese?

Só com água

Com água e escova

Pastilhas de limpeza

Fio dentário

Escovilhão

Produto dentário (qual?) _____

11.7. Quantas vezes por dia é feita essa higienização?

0

1

2

3

4

5

6

11.8. Costuma retirar a prótese para dormir?

Sempre

Às vezes

Raramente

Nunca

11.9. Há quanto tempo utiliza uma prótese dentária? (anos) _____

11.10. Há quanto tempo tem a atual prótese dentária? (anos) _____



11.11. Qual a frequência de consultas de manutenção protética?

3 em 3 meses

6 em 6 meses

1 vez por ano

Nenhuma das hipóteses



12. SAÚDE ORAL

O grupo de questões que se segue pretende avaliar a sua saúde oral.

12.1. Condição atual de cada elemento dentário



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.

	Ausente	Cariado	Desvitalizado	Restaurado	Implante	Raiz Residual
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						

Saúde Periodontal

Periodonto reduzido

Gengivite

Periodontite localizada (menor que 30%)

Periodontite generalizada (maior que 30%)

Padrão Molar Incisivo

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio IV

Grau A

Grau B

Grau C

Mucosite Peri-implantar

Peri-implantite

12.5. Diagnóstico Oral

Estomatite protética Classe I

Estomatite protética Classe II

Estomatite protética Classe III

12.6. Necessidade de tratamento médico-dentário?

Sim

Não

12.7. Necessidade de reabilitação protética?

Sim

Não

Anexo 2 - Tabela da Caracterização do microbioma oral

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
16S CU	38	206000,0	494000000,0	23713421,1	88161321,9
16S DC	38	206000,0	494000000,0	23713421,1	88161321,9
16S Sem DII	5	15300000,0	31000000,0	21760000,0	6477113,6
16S Sem DII Com DP	30	6560,0	67700000,0	18490552,0	13210442,2
16S DC Sem DP	18	660000,0	150000000,0	11790888,9	34582518,8
16S DC Com DP	32	317000,0	514000000,0	34499031,3	109524389,2
16S CU Sem DP	18	206000,0	27200000,0	4209444,4	6148292,6
16S CU Com DP	29	527000,0	4800000000,0	195560551,7	891217193,9
Firmicutes CU	33	61,6	478000000,0	18375054,6	85370879,4
Firmicutes DC	41	0,00	52500000,0	1292932,2	8197202,1
Firmicutes Sem DII	8	6040,0	43400,0	19855,0	12095,7
Firmicutes Sem DII Com DP	19	17,8	221000,0	29262,0	50279,7
Firmicutes DC Sem DP	18	0,0	7740000,0	962807,2	1922241,5
Firmicutes DC Com DP	32	0,0	52500000,0	3380676,5	9991746,0
Firmicutes CU Sem DP	18	0,0	7740000,0	1072361,1	1924459,3
Firmicutes CU Com DP	23	0,0	185000000000,0	80461046895,8	385745954012,0
Bacteroidetes CU	39	0,0	658000,0	18188,7	105180,6
Bacteroidetes DC	39	0,0	5110000,0	135720,5	817570,6
Bacteroidetes Sem DII	4	465,0	3270,0	1814,5	1393,0
Bacteroidetes Sem DII Com DP	20	26,8	16700,0	2705,9	3865,2
Bacteroidetes DC Sem DP	18	447,0	7740000,0	963707,6	1921794,1
Bacteroidetes DC Com DP	30	46,2	18500000,0	2022021,7	4578108,9
Bacteroidetes CU Sem DP	12	0,0	658000,0	55194,6	189835,0
Bacteroidetes CU Com DP	23	0,1	5070,0	1203,8	1472,8



Caracterização do microbioma oral e perfil inflamatório de pacientes com patologia gastrointestinal do Centro Hospitalar Tondela-Viseu: um estudo comparativo.
