



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN

Trabalho submetido por
João Francisco Amaral da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN

Trabalho submetido por
João Francisco Amaral da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

outubro de 2015

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e avós, aos primeiros pela sua presença e apoio, aos segundos pelas memórias que deixaram e conhecimentos que transmitiram.

AGRADECIMENTOS

Aqui agradeço a todos aqueles que contribuíram para que me fosse possível a realização deste trabalho de final de curso.

Ao Professor Doutor Carlos Zagalo pela orientação deste trabalho. Pela pronta disponibilidade, compreensão e facilidade de comunicação que, sem qualquer dúvida, contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível.

Aos meus pais, sem eles o início e conseqüentemente a finalização deste curso não teria sido possível. Agradeço-lhes pela ajuda, apoio e compreensão que me deram ao longo de toda a vida e, principalmente, neste últimos anos.

À minha irmã, por ser única e sempre disponível e ansiosa em me ajudar em tudo o que pudesse.

A toda a minha família, são demais para ser enumerados, mas todos sabem o papel importante que têm na minha vida, principalmente os meus tios Maria João e José e a minha prima Sara.

A colegas que me foi possível conhecer nesta instituição, agora meus grandes amigos: Nádia Martins, Patrícia Branco, Pedro Gomes, João Oliveira, Ana Teresa, Carlota Neto, Bárbara Lafaia e Rui Gordo. Muito obrigado por tornarem esta viagem muito mais alegre e agradável e por fazerem parte da minha vida.

À minha parceira de box, Catarina Teixeira, que me aturou durante dois longos e exigentes anos.

A amigos que já faziam parte da minha vida antes de decidir abraçar esta viagem e que sempre me apoiaram e estiveram presentes quando precisei, Leonor, Maria Inês, Hélia e Francisco Paredes, muito obrigado.

E a todas as pessoas que não mencionei mas que sabem que fizeram parte da minha vida e me guiaram no caminho certo.

RESUMO

A Doença de Crohn integra o grupo das doenças inflamatórias intestinais. É uma doença inflamatória do foro gastrointestinal que pode ter um comportamento imprevisível. É considerada uma doença crónica por alternar períodos ativos com períodos de remissão, não existindo cura da doença que, na fase ativa, se torna altamente incapacitante para os pacientes. Esta é uma doença que atinge pessoas de várias classes económicas, idade, sexo e nacionalidade, diminuindo fortemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estes factos, aliados ao aumento da sua incidência nos últimos anos, revelam a importância dos estudos interdisciplinares que se têm vindo a realizar com o objetivo de aprofundar o conhecimento da doença ao nível da respetiva etiologia, das suas manifestações, do diagnóstico e da terapêutica.

Ainda muito se desconhece acerca desta doença mas é considerada uma doença multifatorial e sabe-se que pode apresentar variadas manifestações, algumas das quais ao nível da cavidade oral. Sabe-se também que apesar de ainda não existir cura para a Doença de Crohn, estão disponíveis muitos tratamentos que reduzem a inflamação, aliviam os sintomas e em alguns casos asseguram a manutenção da remissão da mesma.

As manifestações orais podem apresentar-se antes das intestinais, o que pode funcionar como um método de diagnóstico precoce, facto que pode ser decisivo para um controlo atempado e eficaz da doença. Estas manifestações incluem manifestações específicas e não-específicas da doença, sendo estes dois grupos distinguíveis histologicamente pela presença ou ausência de granulomas, respectivamente.

Face ao exposto revela-se da maior importância que o Médico Dentista esteja sensibilizado e familiarizado com as manifestações orais da Doença de Crohn por forma a elaborar um diagnóstico precoce que possibilite um tratamento atempado.

Palavras Chave: Doença de Crohn; Doenças Inflamatórias Intestinais; Manifestações Orais; Patologia Oral.

ABSTRACT

Crohn's disease is within the group of inflammatory bowel diseases. Being an inflammatory disease it can behave unpredictably. With intermittent active/inactive periods is therefore considered a chronic disease. There is no known cure and it can become highly incapacitant when on its active periods. This disease affects people of different economic classes, ages, genders and nationalities, greatly diminishing the quality of life of affected individuals. This last facts and the evidence of the growing incidence of this disease in these last few years shows the importance of the interdisciplinary studies that have been recently conducted, with the objective of a better understanding of this disease, its etiology, manifestations, diagnoses and therapeutics.

Although not much is known about this disease it is considered as a multifactorial disease and it is known that it can have many different manifestations, some at the level of the oral cavity. It is also known that there is still no cure for Crohn's disease, although many treatments reduce inflammation and relieve the symptoms ensuring the maintenance of its remission.

The oral manifestations can appear before the bowel manifestations, and this can serve as an important method for an early diagnosis, fact that can be decisive for a timely and effective control of the disease. These manifestations include specific and non-specific manifestations, these two groups are histologically distinguishable by the presence or absence of granulomatous tissue, respectively.

Facing the above information proves to be of the utmost importance that the Dentist is aware and familiarized with the oral manifestations of Crohn's disease in order to develop an early diagnosis that allows a timely treatment.

Key Words: Crohn's disease; Inflammatory bowel diseases; Oral manifestations; Oral pathology.

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	19
II. DESENVOLVIMENTO	25
1. Doença de Crohn	27
1.1. Etiologia	28
1.2. Manifestações gerais.....	29
1.3. Diagnóstico.....	31
1.4. Terapêutica	32
1.5. Prognóstico	33
1.6. Doença de Crohn no Mundo e em Portugal	34
2. Manifestações orais da Doença de Crohn	36
2.1. Lesões orais específicas da DC:	37
Lesões Verrugosas/Pólipos.....	38
Ulcerações profundas e lineares	39
Mucogengivite	40
Edema nodular oral “Cobblestoning”	40
Edema Labial.....	41
2.2. Lesões orais não-específicas da DC:	43
Estomatite aftosa	43
Pioestomatite vegetante	44
Outras	46
III. CONCLUSÃO.....	49
IV. BIBLIOGRAFIA.....	53

Índice de Abreviaturas

A

AB – Antibióticos

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides

C

CU – Colite Ulcerativa

D

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal.

Índice de Imagens

Figura 1. Classificação da DC. A - Classificação Anatômica, B - Classificação Comportamental	28
Figura 2. Manifestações extra-intestinais.....	30
Figura 3. Prevalência da DII em Portugal no ano de 2007 estimada através de um estudo farmacoepidemiológico.....	35
Figura 4. Lesão verrugosa na cavidade oral	38
Figura 5. Lesão verrugosa/pólipo na zona vestibular superior da mucosa oral.....	38
Figura 6. Ulceração linear fissurada na mucosa vestibular	39
Figura 7. Ulceração linear fissurada presente na mucosa vestibular da cavidade oral...	39
Figura 8. Mucogengivite em paciente jovem. Adaptado de	40
Figura 9. Edema nodular da mucosa oral "Cobblestoning"	41
Figura 10. Edema nodular na mucosa oral associado à DC.	41
Figura 11. Edema labial associado à DC. Adaptado de.....	42
Figura 12. Edema do lábio superior e edema gengival.....	42
Figura 13. A- Úlcera Aftosa Menor; B- Úlcera Aftosa Maior; C- Úlcera Aftosa Herpetiforme.....	43
Figura 14. Pioestomatite Vegetante.....	45
Figura 15. Lesões de cárie em paciente com DC.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1. Fármacos segundo a gravidade da doença. Adaptado de Portela, 2009.	33
Table 2. Diagnóstico diferencial da pioestomatite vegetante e da estomatite aftosa.	45
Tabela 3. Resumo das lesões orais específicas e não-específicas na DC.....	47

I. INTRODUÇÃO

Manifestações orais da doença de Crohn

I. INTRODUÇÃO

Na revisão da literatura que nos propomos fazer neste trabalho, iremos analisar os vários contributos da comunidade científica para o conhecimento da Doença de Crohn (DC) e das respetivas manifestações, dando especial destaque às Manifestações Orais da Doença de Crohn.

Com a informação recolhida devidamente sistematizada, gostaríamos de sensibilizar os Médicos Dentistas para a importância de um rápido reconhecimento destas manifestações para um diagnóstico atempado da DC. O diagnóstico precoce desta enfermidade pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes, regra geral muito reduzida.

Conjuntamente com a Colite Ulcerativa (CU), a DC integra o grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). São doenças inflamatórias do foro gastrointestinal que podem ter um comportamento imprevisível, apresentando períodos ativos intermitentes, sendo por isso consideradas doenças crónicas (Burgos, Salviano, Belo, & Bion, 2008).

A DC, em mais de 90% dos pacientes, afeta o íleo terminal e o intestino grosso. No entanto pode incidir sobre qualquer zona do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (Boirivant & Cossu, 2012).

As duas doenças, apesar de semelhantes, distinguem-se entre si fundamentalmente pelo facto de, na CU a inflamação atingir apenas a mucosa do cólon de modo contínuo, enquanto na DC abrange as várias camadas do intestino, podendo existir segmentos de intestino saudável entre os segmentos afetados (Laranjeira, Valido, Meira, Fonseca, & Freitas, 2015; Scheper & Brand, 2002).

A DC é uma doença que afeta pessoas de variadas classes económicas, idades, sexo e nacionalidade, diminuindo fortemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, originando efeitos muito negativos ao nível da atividade social, laboral e económica dos pacientes (Azevedo, Carlos, Luciane, Oba, & Damião, 2014; Souza, Barbosa, Espinosa, & Belasco, 2011).

Ainda muito se desconhece acerca da DC mas é considerada uma doença multifatorial, cuja etiologia pode resultar da conjugação dos seguintes fatores: **fatores genéticos** – foram encontrados 163 *loci* associados às DII. Desses 163, 110 são comuns à DC e à CU enquanto 30 são específicos da DC; **fatores ambientais** - associados ao hábito tabágico, ao consumo excessivo de açúcares, refrigerantes, pastilha elástica, chocolate, entre outros, e ao consumo insuficiente de fruta e vegetais e **fatores imunológicos** - uma disfunção do sistema imunitário que apresenta uma resposta imunitária excessiva na parede intestinal. Esta resposta imune, mediada maioritariamente por células T, é direcionada contra bactérias endógenas normais do organismo produzindo citocinas em excesso (IL-12, TNF- α , IFN- γ). A libertação destas citocinas em excesso leva a um aumento da síntese de enzimas que degradam a matriz o que leva à perda da integridade da mucosa e a ulcerações intestinais (Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013; Magro et al., 2012; Scheper & Brand, 2002; Zhang & Li, 2014).

A sintomatologia da DC é heterogénea e variável. Os sintomas mais característicos da DC são: diarreia, dores abdominais, perda de peso e perda de apetite. Em cerca de 30% dos indivíduos afetados, podem ser observadas também manifestações extra-intestinais (M. Azevedo et al., 2014). Das manifestações extra-intestinais destacam-se: anemia, inflamações articulares, doença hepato-biliar, osteopatia metabólica, problemas oculares, problemas renais, lesões mucocutâneas e manifestações a nível da cavidade oral do indivíduo, a que dedicaremos especial atenção nesta revisão bibliográfica. Para além destes são também comuns: mal estar, anorexia e febre (Boirivant & Cossu, 2012; Fatahzadeh, Schwartz, Kapila, & Rochford, 2009; Scheper & Brand, 2002).

Dada a multiplicidade e a heterogeneidade das manifestações da DC que variam de acordo com a sua localização, comportamento, severidade e a presença ou ausência de manifestações extra-intestinais (Boirivant & Cossu, 2012), o seu diagnóstico nem sempre é fácil e atempado.

Os exames complementares são uma preciosa ajuda no diagnóstico desta doença: exames laboratoriais, exames radiológicos, exames endoscópicos e exames anatomopatológicos (M. Azevedo et al., 2014). Os melhores métodos para o diagnóstico

da DC são a endoscopia do cólon e do íleo terminal e também a realização de biopsia (Scheper & Brand, 2002).

Não existe ainda um tratamento para a cura da DC, embora muitos tratamentos reduzam a inflamação, aliviem os sintomas e assegurem a manutenção da remissão da mesma (Scheper & Brand, 2002).

Existem vários tipos de terapêutica: **terapêutica medicamentosa**, utilizando salicilatos, corticoesteróides, imunossuppressores e terapêutica biológica; **terapêutica nutricional**, que pode ser utilizada como alternativa aos corticoesteróides em crianças e adolescentes de modo a ter uma menor influencia no crescimento (Azevedo et al., 2014) e **terapêutica cirúrgica** que deve ser apenas realizada nos casos em que a doença não responda aos restantes tratamentos e para tratar das conseqüentes complicações da mesma (Boirivant & Cossu, 2012).

Em 1969 foi descrito o primeiro caso que evidenciou as lesões orais como manifestação da DC. Desde então muitas lesões orais começaram a ser associadas a esta doença (Grössner-Schreiber et al., 2006). As lesões orais são mais frequentes em pacientes que sofrem de DC do que nos que sofrem de outras DII (Lankarani et al., 2013; Laranjeira et al., 2015).

A classificação das **manifestações orais em específicas e não específicas**, é normalmente baseada na presença ou ausência de granulomas aquando da análise histopatológica. Neste revisão literária são referenciadas as seguintes manifestações orais **específicas** - lesões verrugosas, edema facial, labial e gengival, mucogengivite, edema nodular oral, ulcerações profundas e lineares; e **não específicas** - estomatite aftosa e pioestomatite vegetante (Lankarani et al., 2013).

As manifestações orais podem apresentar-se antes das intestinais, o que pode funcionar como um método de diagnóstico precoce importante, se forem detetadas atempadamente. Acresce que a cavidade oral é uma fonte acessível e de fácil observação, facilitando e agilizando esse diagnóstico (Boirivant & Cossu, 2012; Lankarani et al., 2013).

Manifestações orais da doença de Crohn

A incidência da DC tendo vindo a aumentar na Europa Ocidental e na América do Norte, estimando-se que nas últimas décadas tenha atingido entre 2 a 6 casos por cada 100 000 habitantes por ano (Scheper & Brand, 2002). Também nos países em vias de desenvolvimento como o Brasil tem aumentado a incidência desta doença o que lhe modifica o perfil epidemiológico (Azevedo et al., 2014).

Em Portugal existem estatísticas apenas para o conjunto das DII e que traduzem um aumento das DII, de 86 pacientes/100 000 habitantes em 2003 para 146 pacientes/100 000 habitantes em 2007 (Magro et al., 2012). Admitindo que na evolução da DC se assiste a um comportamento idêntico ao das DII justifica-se o crescente interesse no estudo desta doença, de modo a alargar o conhecimento que dela se tem e conseguir respostas para as muitas questões que ainda se colocam.

II. DESENVOLVIMENTO

Manifestações orais da doença de Crohn

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença de Crohn

Como descrita previamente a DC é considerada uma DII, caracterizada por uma inflamação crónica que se estende por todas as camadas do intestino. Este processo inflamatório é, normalmente, um processo descontínuo encontrando-se zonas severamente afectadas do intestino que estão intercaladas por zonas sãs “skip areas” (Scheper & Brand, 2002).

Esta doença é definida pelos seus aspectos clínicos, radiológicos, anatomopatológicos, endoscópicos e laboratoriais (Azevedo et al., 2014).

A DC, em mais de 90% dos pacientes, envolve o íleo terminal e o intestino grosso, porém pode afectar qualquer zona do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (Boirivant & Cossu, 2012).

De acordo com a classificação de Montreal, a DC classifica-se em dois tipos em função da sua localização e do seu comportamento: anatómica e comportamental (Figura 1), (Baumgart & Sandborn, 2012; Lankarani et al., 2013).

- Anatómica – conforme a localização da doença no momento do diagnóstico que pode ser no íleo terminal, no cólon, no íleocólon ou no trato gastrointestinal superior.
- Comportamental – conforme o comportamento da doença é, não estenosante nem penetrante, estenosante ou penetrante (Baumgart & Sandborn, 2012).

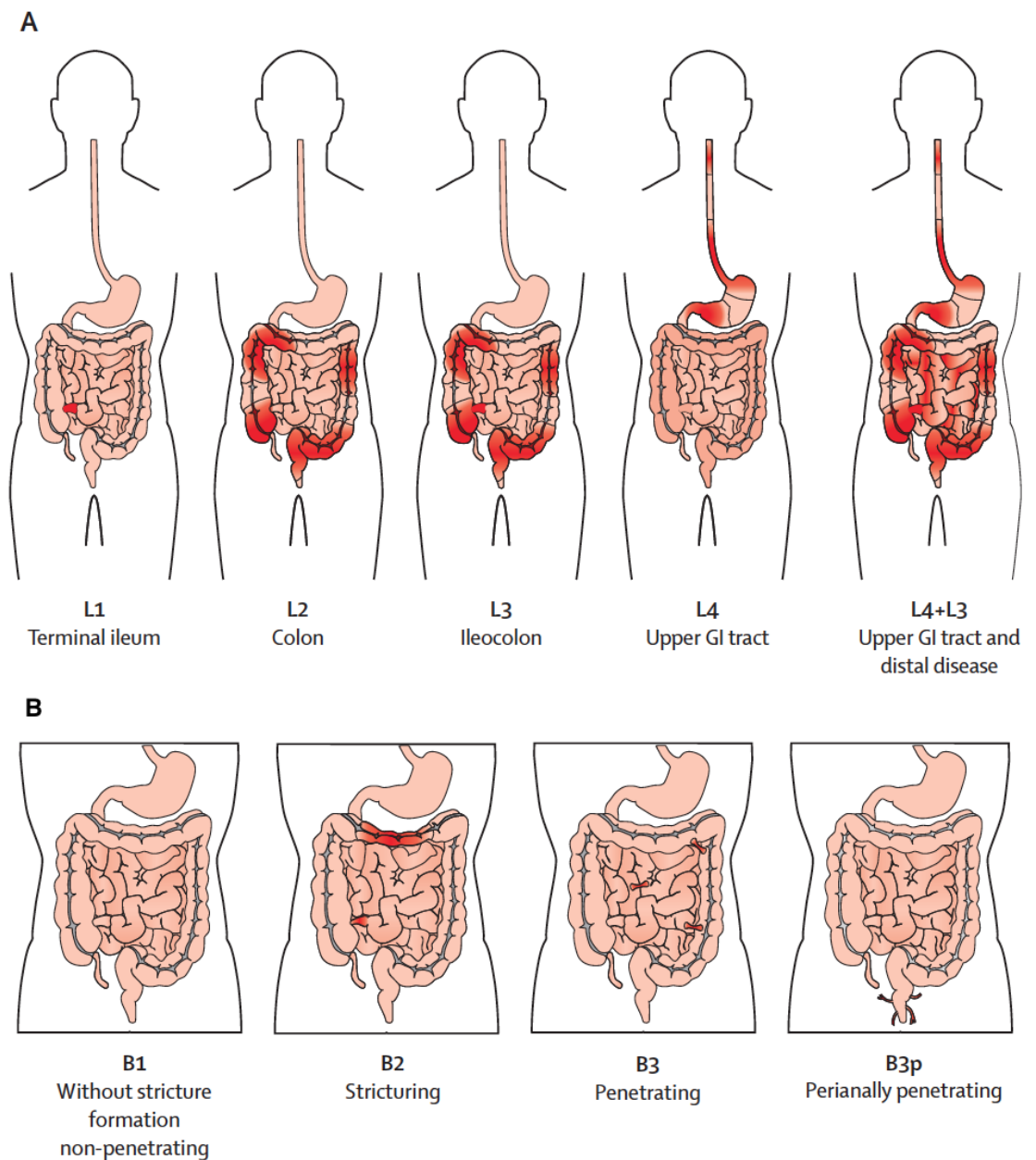


Figura 1. Classificação da DC. A - Classificação Anatômica, B - Classificação Comportamental. Adaptado de (Baumgart & Sandborn, 2012).

1.1. Etiologia

Considera-se que a etiologia da DC resulta da interação de vários factores: ambientais, imunológicos e genéticos sendo, por isso, considerada uma doença multifactorial (Lankarani et al., 2013; Magro et al., 2012).

O potencial papel dos **factores ambientais**, nesta doença, foi associado ao hábito tabágico, à medicação, à zona geográfica, ao stress, ao consumo excessivo de açúcares, refrigerantes, pastilha elástica, chocolate, entre outros, e ao consumo insuficiente de fruta e vegetais. O tabaco aumenta exponencialmente o risco de desenvolver a DC e está associado a uma maior percentagem de doença pós-operatória. Quanto a medicamentos temos conhecimento da ação que alguns, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o ácido acetilsalicílico, têm sobre o intestino e está comprovado que a sua utilização prolongada em doses altas aumenta o risco da DC. Antibióticos usados nos primeiros anos de vida podem também comprometer e alterar o microbioma intestinal expondo o individuo às DII. Os níveis de stress estão diretamente relacionados com o risco de desenvolver DC. Quanto mais elevado o nível de stress maior será o risco de desenvolver a doença (Scheper & Brand, 2002; Zhang & Li, 2014).

Os **factores imunológicos** podem ser uma das possíveis causas da DC como consequência de uma resposta imunitária excessiva na parede intestinal. Esta resposta imune, mediada maioritariamente por células T, é direcionada contra bactérias endógenas normais do organismo produzindo citocinas em excesso (IL-12, TNF- α , IFN- γ). Por sua vez, a libertação destas citocinas em excesso leva a um aumento da síntese de enzimas que degradam a matriz o que leva à perda da integridade da mucosa e a ulcerações intestinais (Scheper & Brand, 2002).

Factores genéticos: nas últimas décadas os avanços na genética relativos às DII permitiram encontrar 163 *loci* associados às DII. Desses 163, 110 são comuns à DC e à CU enquanto 30 são específicos da DC. No ano de 2001 descobriu-se o primeiro gene de susceptibilidade da DC, o NOD2. Este gene é o responsável por codificar uma proteína capaz de reconhecer bactérias e de induzir a autofagia permitindo o controlo da replicação bacteriana. Existem outros genes associados como por exemplo o ATG16L1, IRGM, IL23R e o IL23B (Zhang & Li, 2014).

1.2. Manifestações gerais

As manifestações desta doença apresentam uma heterogeneidade e uma variância de acordo com a sua localização, comportamento, severidade e a

Manifestações orais da doença de Crohn

presença/ausência de manifestações extra-intestinais (Boirivant & Cossu, 2012). Normalmente, estas manifestações incluem diarreia durante mais que seis semanas, perda de peso, anemia, dores abdominais, inflamações articulares, doença hepato-biliar, osteopatia metabólica, problemas oculares, problemas renais e lesões mucocutâneas. Com estes sintomas deve-se procurar o possível diagnóstico da DC, especialmente se ocorrerem em pacientes jovens. Para além destes, sintomas sistémicos são também comuns: mal-estar, anorexia e febre (Boirivant & Cossu, 2012; Cheifetz, 2013; Fatahzadeh et al., 2009).

Manifestações extra-intestinais: ocorrem em cerca de 30% a 35% dos indivíduos (Azevedo et al., 2014; Van Assche et al., 2010) e a sua severidade depende da atividade da doença intestinal. O aparecimento de uma manifestação extra-intestinal parece aumentar a susceptibilidade de outras aparecerem. Algumas destas manifestações podem ser a nível músculo-esquelético – artrite periférica, artropatias axiais, osteoporose e osteomalacia, a nível a mucocutâneo – eritema nodoso da pele, pioderma gangrenoso e outras lesões de pele e a nível oftálmico - uveíte, a nível hepato-biliar, pancreático, renal e urinário, pulmonário, cardíaco e nerulógico (Figura 2).

Nota-se também que os indivíduos que sofrem de DII apresentam maior risco de tromboembolismo quando comparando com indivíduos saudáveis, aumentando a morbidade e mortalidade destas doenças. Para além destas existem outras manifestações extra-intestinais nomeadamente as que mais nos interessam nesta revisão bibliográfica: manifestações a nível da cavidade oral do indivíduo (Ardizzone, Puttini, Cassinotti, & Porro, 2008; Rothfuss, Stange, & Herrlinger, 2006; Scheper & Brand, 2002; Trikudanathan, Venkatesh, & Navaneethan, 2012).

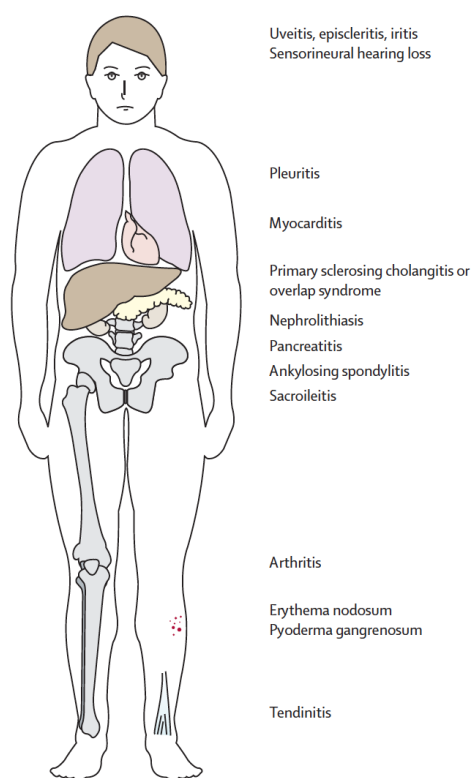


Figura 2. Manifestações extra-intestinais. Adaptado de (Baumgart & Sandborn, 2007)

1.3. Diagnóstico

Os exames complementares são uma preciosa ajuda no diagnóstico desta doença, como exemplos temos exames laboratoriais dentro dos quais hemograma completo, provas de atividade inflamatória, eletrólitos, vitaminas e sais minerais; exames radiológicos como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética; exames endoscópicos como a endoscopia digestiva alta, enteroscopia e colonoscopia e exames anatomopatológicos onde na maioria dos casos se observa um processo inflamatório inespecífico na mucosa intestinal (Azevedo et al., 2014).

Os melhores métodos para o diagnóstico da DC são a endoscopia do cólon e do íleo terminal e também a realização de biopsia (Scheper & Brand, 2002).

Aquando do diagnóstico a DC envolve o íleo terminal em 47% dos pacientes, envolve o intestino grosso em 28%, o intestino grosso e delgado em 21% e a zona superior do trato gastrointestinal em 3% dos casos (Boirivant & Cossu, 2012).

As alterações macroscópicas iniciais no intestino são identificadas como pequenas erosões e úlceras aftosas. Com o tempo essas ulcerações evoluem em úlceras longitudinais mais profundas intercaladas por zonas edematosas, produzindo um efeito de “pedra de calçada”. A inflamação pode também resultar na formação de fístulas e fissuras podendo estas, por sua vez, ser seguidas de estenose e obstrução intestinal (Scheper & Brand, 2002).

Histologicamente as lesões associadas a esta doença apresentam aglomerados de linfócitos e edema da lâmina própria. Em 20% a 30% dos casos encontram-se presentes granulomas epiteliais não caseados (Azevedo et al., 2014).

1.4. Terapêutica

Não existe ainda um tratamento para a cura da DC. O tratamento medicamentoso é usado então com o objectivo de alívio face aos sintomas da doença, é usado também para redução da inflamação e para a manutenção da remissão da mesma (Ojha et al., 2007; Scheper & Brand, 2002).

A terapêutica mais correta é escolhida de acordo com vários parâmetros como a gravidade da doença (Tabela 1), o tipo de segmentos intestinais envolvidos e o comportamento desta, por isso essa terapêutica deve ser individualizada de acordo com o caso observado. (Portela, 2009).

Diversas opções de tratamento medicamentoso estão disponíveis incluindo o uso de salicilatos, corticoesteróides, imunossuppressores, e terapêutica biológica; sendo os salicilatos indicados para casos ligeiros da doença; os corticoesteróides como primeira linha para casos moderados a graves exceptuando as suas formas tópicas que normalmente complementam o uso de outros fármacos e o budesonido que pode ser usado em situações de gravidade ligeira induzindo remissão da doença em cerca de 70% dos indivíduos; os imunossuppressores dos quais se destacam a azatioprina e o metotrexato também para casos moderados a graves e a terapêutica biológica da qual se destaca o infliximab tendo a sua eficácia comprovada na doença em estado penetrante ou inflamatório, para além disso foi demonstrada a sua capacidade de cicatrizar a mucosa e a de manutenção da doença (Parkes & Jewell, 2001; Portela, 2009).

Terapêutica antibiótica pode também ser usada mas está apenas indicada no caso em que haja infeção. Metronidazol é o fármaco mais utilizado deste tipo no entanto estudos demonstram que o efeito desta terapêutica na doença pode apenas ser considerado como “superficial” se for esta a única medida de tratamento tomada (Parkes & Jewell, 2001).

Doença Ligeira	Salicilatos Budesonido	Corticoesteróides tópicos como complemento.
Doença Moderada	Budesonido Corticoesteróides sistêmicos Imunossuppressores	
Doença Grave	Corticoesteróides sistêmicos Imunossuppressores Infliximab	

Tabela 1. Fármacos segundo a gravidade da doença. Adaptado de Portela, 2009.

A terapêutica nutricional é também uma opção, principalmente recomendada em pacientes desnutridos e que serão submetidos a tratamento cirúrgico. Esta terapêutica pode ser utilizada como alternativa aos corticoesteróides em crianças e adolescentes de modo a ter uma menor influencia no crescimento (Azevedo et al., 2014).

O tratamento cirúrgico da DC deve ser apenas realizado para casos em que a doença não responda aos restantes tratamentos e para tratar das consequentes complicações da mesma (Boirivant & Cossu, 2012).

Existem duas estratégias de tratamento usadas, uma denominada de “step-up” e a outra de “top-down”. Como o nome indica a primeira inicia o tratamento da doença pela administração de fármacos mais fracos e à medida que é necessário administram-se fármacos com maior poder de ação como agentes biológicos, por exemplo o infliximab. A segunda, “top-down” inicia-se pelo topo, ou seja, é iniciado o tratamento pela administração do infliximab associado a um imunossupressor, evitando o uso de corticoesteróides. Esta última estratégia mostrou-se mais eficaz em casos de DC moderada e grave (Azevedo et al., 2014).

1.5. Prognóstico

Nesta doença cerca de 70% a 80% dos pacientes têm necessidade de ser operados cirurgicamente após 20 anos do diagnóstico, sendo que 25% a 45% necessitam

de cirurgia nos primeiros 3 anos. Após esta primeira cirurgia cerca de um quarto dos doentes necessitarão de uma outra cirurgia após 5 anos. No entanto a terapêutica biológica pode modificar este cenário e reduzir a necessidade destas cirurgias recorrentes (Azevedo et al., 2014; Shaffer & Wexner, 2013).

Pacientes com DC extensa envolvendo, pelo menos, um terço do cólon têm maior probabilidade e risco de desenvolver cancro colo-rectal. Este risco é cerca de 2 a 3 vezes maior do que em indivíduos saudáveis (Cheifetz, 2013).

1.6. Doença de Crohn no Mundo e em Portugal

Nos últimos anos a incidência da DC tem vindo a aumentar globalmente. Não se encontra grande variância quando se compara a sua incidência no sexo feminino ou masculino, no entanto é ligeiramente mais elevada no sexo feminino (Magro et al., 2012).

Etnicamente não se pode extrapolar com rigor a sua incidência, porém é possível verificar o que parece coincidir com uma maior incidência em indivíduos caucasianos (Azevedo et al., 2010).

Nos países da Europa Ocidental e na América do Norte a sua incidência tem sido mais marcada ao longo das últimas décadas, é estimada entre 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes por ano enquanto que a sua prevalência ronda os 50-100 por 100.000 habitantes. Em termos de faixa etária existem dois picos: o primeiro entre os 15 e os 35 anos e o segundo após os 60 anos de idade (Scheper & Brand, 2002). Para além da Europa Ocidental e América do Norte também países em desenvolvimento como o caso do Brasil têm vindo a sofrer um aumento na incidência desta doença, o que modifica o seu perfil epidemiológico (Azevedo et al., 2014; Shaffer & Wexner, 2013).

Em Portugal, encontramos um aumento da prevalência da DII de 86 pacientes, em 2003, para 146 por cada 100.000 habitantes em 2007, resultando num aumento de 60/100.000 habitantes num período de 4 anos. As regiões mais afetadas são as maiores cidades: Lisboa (173/100.000) e Porto (163/100.000) (Figura 3). Em termos

desagregados, a DC apresentou um aumento de 43 para 73 pacientes por 100.000 habitantes no mesmo período (Azevedo et al., 2010).

Assiste-se ainda a uma maior prevalência da DC em indivíduos com idade compreendida entre os 17 e os 39 anos, com 121/100.000 habitantes (Magro et al., 2012).

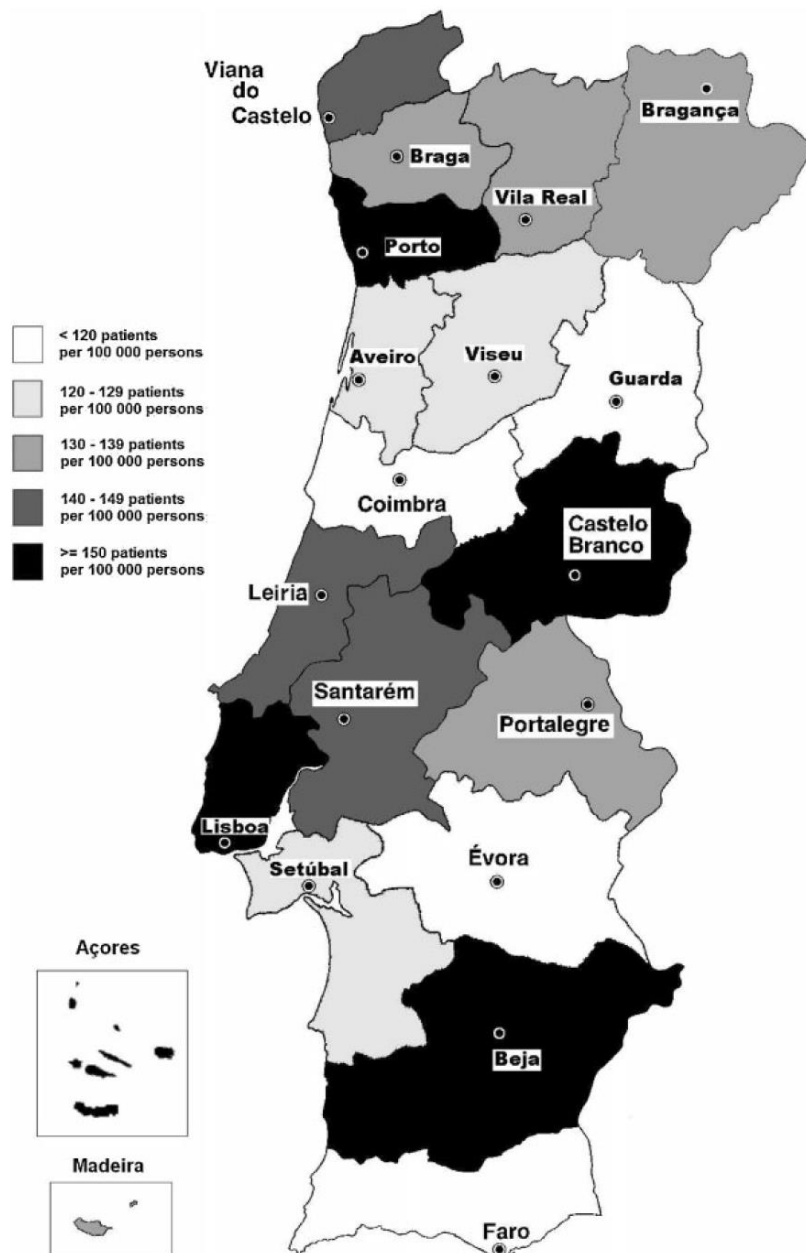


Figura 3. Prevalência da DII em Portugal no ano de 2007 estimada através de um estudo farmacoepidemiológico. Adaptado de (Azevedo et al., 2010).

2. Manifestações orais da Doença de Crohn

As manifestações orais são mais comuns na DC quando comparado com a sua existência em doentes com outras DII como a CU (Boirivant & Cossu, 2012; Lankarani et al., 2013).

Normalmente, na DC, as lesões intestinais precedem as orais. No entanto, em 1972, Varley constatou que as lesões orais associadas à DC podiam ser encontradas ainda antes de existirem lesões intestinais, o que se verifica em 5 a 10% dos casos. As lesões orais podem ainda apresentar-se após a remissão da doença (Fatahzadeh et al., 2009; Lankarani et al., 2013; Paradowska, 2008).

Estas lesões podem ser encontradas em qualquer zona da cavidade oral porém são mais comuns ao nível dos lábios, tecido gengival, no palato, na língua e na mucosa vestibular e lingual (Laranjeira et al., 2015).

Estas lesões orais são mais comuns em crianças e jovens adultos quando e têm maior prevalência no sexo masculino. A incidência das lesões orais encontra-se entre os 20% e os 80%, podendo esta variância ser explicada pela existência de lesões específicas/patognomónicas e outras não-específicas/não-patognomónicas da DC. As lesões orais não-específicas poderão levar a um diagnóstico problemático principalmente quando aparecem antes de lesões intestinais estarem presentes nestes indivíduos. (Fatahzadeh et al., 2009; Ferreira et al., 2014; Lankarani et al., 2013; Pittock et al., 2001).

As manifestações orais mais vulgarmente encontradas são: o edema facial, labial e gengival, hiperplasias vestibulares, edema nodular oral o qual apresenta um aspecto de “pedras de calçada”, estomatite aftosa, pioestomatite vegetante e glossite (Laranjeira, Valido, Coutinho, Fonseca, & Leitão, 2014; Laranjeira et al., 2015; Paradowska, 2008).

No diagnóstico diferencial destas lesões orais devem ser considerados efeitos secundários de medicação, deficiências nutricionais e infeções (Lankarani et al., 2013).

Algumas das lesões orais encontradas na DC podem ser diferenciadas de outras pela deficiência em albumina, zinco, ácido fólico, niacina, vitamina B ou outros nutrientes essenciais. Vários processos podem estar afectados de modo a comprometer o organismo a esta privação de nutrientes e vitaminas como: outras lesões na mucosa intestinal, redução da ingestão de alimentos, má-absorção/resseção intestinal ou ainda pelo uso de fármacos usados para o tratamento de outras DII (Boirivant & Cossu, 2012).

As lesões encontradas na cavidade oral são assintomáticas e clinicamente silenciosas na maioria dos pacientes com DC. O tratamento nestes casos envolve o tratamento da doença intestinal com anti-inflamatórios, imunossuppressores, esteroides tópicos/sistémicos e mesmo com antibióticos, por exemplo, tetraciclinas ou terapêutica biológica como o infliximab (Lankarani et al., 2013).

No entanto, no caso de existirem sintomas com o aparecimento destas lesões torna-se importante o tratamento ou alívio dos mesmos. Podendo aplicar-se corticoesteróides tópicos, no caso, por exemplo, de úlceras e edema persistentes (Chi, Neville, Krayner, & Gonsalves, 2010).

A classificação das manifestações orais em específicas e não específicas, é normalmente baseada na presença ou ausência de granulomas aquando da análise histopatológica (Lankarani et al., 2013).

2.1. Lesões orais específicas da DC:

Este tipo de lesões são mais raras que as não-específicas e consistem em lesões verrugosas/pólipos, ulcerações profundas e lineares, mucogengivite, edema nodular oral com aspecto de preda de calçada ou “Cobblestoning”, e edema labial (Lankarani et al., 2013; Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010).

Lesões Verrugosas/Pólipos

Estas lesões são tumefações na mucosa similares a hiperplasias fibrosas (Figura 4 e Figura 5) associadas ao uso de prótese. São geralmente assintomáticas e apresentam-se, normalmente, na região vestibular e retromolar (Lankarani et al., 2013; Zbar, Ben-Horin, Beer-Gabel, & Eliakim, 2012).

Não foi encontrada uma associação direta com a atividade da DC, no entanto é comumente encontrada em pacientes com DC oral (Lankarani et al., 2013).



Figura 4. Lesão verrugosa na cavidade oral. Adaptado de (Harty et al., 2005)



Figura 5. Lesão verrugosa/pólipo na zona vestibular superior da mucosa oral. Adaptado de (Chi et al., 2010)

Ulcerações profundas e lineares

São lesões caracterizadas pela perda de tecido epitelial e embora apresentem características clínicas semelhantes a sua origem pode contemplar vários distúrbios (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2013).

Este tipo de úlceras é diferenciado das úlceras aftosas visto serem lineares, profundas e por persistirem ao contrário das aftosas que se caracterizam por serem superficiais, por apresentarem uma forma mais arredondada e pela sua remissão em cerca de 1 a 2 semanas (Figura 6 e Figura 7). (Franch, Soriano, & Pérez, 2010; Regezi et al., 2013).

Podem ser encontradas em várias áreas da cavidade oral como língua e palato mas normalmente são encontradas na mucosa vestibular, mais propriamente no fundo do vestíbulo (Lankarani et al., 2013; Woo, 2015).



Figura 6. Ulceração linear fissurada na mucosa vestibular. Adaptado de (Regezi et al., 2013)



Figura 7. Ulceração linear fissurada presente na mucosa vestibular da cavidade oral. Adaptado de (Galbraith, Drolet, Kugathasan, Paller, & Esterly, 2005)

Mucogengivite

Esta lesão envolve a gengiva até à linha mucogengival e apresenta edema e hiperplasia, podendo existir também ulceração (Figura 8). A este edema pode estar associado hemorragia gengival. No entanto, não existem diferenças significativas destes factores em indivíduos com DC ativa e indivíduos com DC inativa, logo não existe associação direta desta lesão oral com a atividade da doença. (Lankarani et al., 2013; Scheper & Brand, 2002).



Figura 8. Mucogengivite em paciente jovem. Adaptado de (Harty et al., 2005)

Edema nodular oral “Cobblestoning”

Aparecendo, normalmente, na região da mucosa labial e bucal apresenta como característica um edema nodular granulomatoso que visualmente se traduz numa aparência “em pedras de calçada” originando o nome pelo qual também é designado “Cobblestoning” (Figura 9 e Figura 10) e é, usualmente, encontrado na zona posterior da mucosa bucal. É comum em pacientes com DC no entanto não apresenta uma associação direta com a atividade da DC. Pode afectar as funções normais da cavidade oral pois pode provocar dor. As suas opções de tratamento envolvem esteroides tópicos para casos menos severos e sistémicos para casos mais graves. (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013; Zbar et al., 2012).

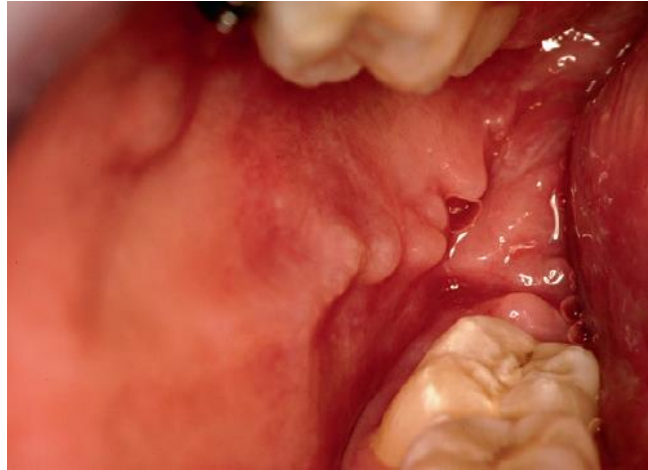


Figura 9. Edema nodular da mucosa oral "Cobblestoning". Adaptado de (Regezi et al., 2013)



Figura 10. Edema nodular na mucosa oral associado à DC. Adaptado de (Padmavathi, Sharma, Astekar, Rajan, & Sowmya, 2014)

Edema Labial

Identifica-se pelo aumento de volume labial, pela sua tumefação (Figura 11 e Figura 12) e por, normalmente, não apresentar sintomatologia dolorosa (Ritter, Kurzai, Mentzel, & Guntinas-Lichius, 2013; Scheper & Brand, 2002; Woo, 2015). Quando associado à DC pode apresentar fissuras verticais. No entanto, esta lesão também não está associada à atividade da doença (Bruscino et al., 2012; Lankarani et al., 2013).

No seu exame histopatológico são observados granulomas não caseosos (Franch et al., 2010).

Manifestações orais da doença de Crohn

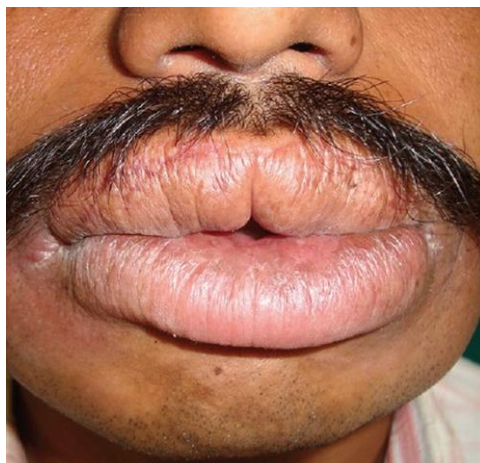


Figura 11. Edema labial associado à DC. Adaptado de (Padmavathi et al., 2014)



Figura 12. Edema do lábio superior e edema gengival. Adaptado de (Galbraith et al., 2005)

2.2. Lesões orais não-específicas da DC:

Estas lesões são mais comuns que as específicas e nesta análise o enfoque será dado à estomatite aftosa e pioestomatite vegetante (Lankarani et al., 2013).

Estomatite aftosa

São lesões comuns da cavidade oral afectando mais de 10% da população mundial, multifactoriais, caracterizadas por lesões simples ou múltiplas na mucosa oral, podendo ser classificadas em três tipos: menor, maior e herpetiforme. Para além do tamanho é também importante o seu tempo de ação na cavidade oral e a formação de cicatrizes de modo a ser possível a sua diferenciação. As menores apresentam-se isoladas e têm um diâmetro inferior a 0,5cm, as maiores apresentam um diâmetro superior às menores e um maior tempo de duração e as herpetiforme de forma recorrente e múltipla (Figura 13) (Costa & Castro, 2013; Fraiha, Bittencourt, & Celestino, 2002; Regezi et al., 2013).



Figura 13. A- Úlcera Aftosa Menor; B- Úlcera Aftosa Maior; C- Úlcera Aftosa Herpetiforme. Adaptado de (Regezi et al., 2013)

São ulcerações redondas com um exsudado fibrinoso central e com um halo avermelhado em redor. Apesar de a estomatite aftosa afectar recorrentemente indivíduos com DC é também frequentemente observada em indivíduos que não apresentam a doença podendo, por isso, ter outras causas (Fatahzadeh et al., 2009), não sendo considerada uma manifestação específica da DC. Outras causas desta manifestação oral podem ser: doença celíaca, vírus da imunodeficiência humana (VIH), doença de Behçet e síndrome de Reiter (Alves, Ramalho, Oliveira, Cavalcanti, & Queiroz, 2008; Lankarani et al., 2013).

Não existe ainda um tratamento adequado para a cura destas lesões. As formas de tratamento são então direccionadas para o alívio dos sintomas e para a cicatrização das úlceras. Este tratamento revela-se importante visto estas lesões afectarem as funções orais do individuo como comer e deglutir e causarem dor (Costa & Castro, 2013). Num estudo sobre a eficácia Infliximab verificou-se que as ulcerações responderam positivamente a um único tratamento com este fármaco (O'Neill & Scully, 2012).

Pioestomatite vegetante

Apresenta-se como sendo uma lesão constituída por várias pústulas de cor amarelada com cerca de 3 mm de diâmetro, não se conhecendo a sua causa. No seu estado inicial a mucosa apresenta-se edematosa, eritematosa e nodular (Figura 14). As zonas mais afectadas da cavidade oral costumam ser a gengiva, o palato, a mucosa labial e bucal, a língua e o pavimento da boca, sendo que estas duas ultimas localizações são as menos frequentes. Apesar da sua possível presença em grande parte da mucosa esta lesão não está associada a dor intensa e em termos de incidência, esta lesão afecta mais os homens do que as mulheres sendo a média das idades mais afetadas aproximadamente os 34 anos. (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013; Regezi et al., 2013).

Esta patologia está normalmente mais associada à CU, sendo considerada rara a sua associação à DC (Lankarani et al., 2013). Para além de associada à CU pode manifestar-se com a DC, colite espástica e diarreia crónica (Regezi et al., 2013).

Este tipo de lesão é diagnosticada não apenas clinicamente mas também histologicamente, sendo que o diagnóstico clínico poderá variar consideravelmente de individuo para individuo (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013).



Figura 14. Pioestomatite Vegetante. Adaptado de (Regezi et al., 2013)

Lesões não-específicas	Diagnósticos Diferenciais
<p>Pioestomatite Vegetante</p>	<p>Pênfigo, penfigóide, infeções herpéticas (Lankarani et al., 2013).</p> <p>Mais de 25% dos casos não são associados a distúrbios gastro-intestinais (Regezi et al., 2013).</p>
<p>Estomatite Aftosa</p>	<p>Reação de hipersensibilidade, líquen plano, penfigoide de membranas mucosas, pênfigo vulgar (Laskaris, 2006; Regezi et al., 2013).</p>

Table 2. Diagnóstico diferencial da pioestomatite vegetante e da estomatite aftosa.

Outras

Incluem-se como outras manifestações não-específicas orais da DC: quielite angular, linfadenopatia submandibular persistente, abscessos orais recorrentes, eritema escamoso perioral, glossite, redução da salivagem, halitose, doença periodontal, cáries dentárias (Figura 15), disfagia, odinofagia, candidíase, líquen plano e sabor metálico. (Lankarani et al., 2013).



Figura 15. Lesões de cárie em paciente com DC. Adaptado de (Laranjeira et al., 2014)

Brito et al. (2008), observaram uma prevalência bastante mais elevada de cárie dentária em pacientes com DC comparativamente com um grupo controlo. Esta prevalência defendida, por alguns autores, pela dificuldade de absorção do cálcio, pelo aumento da ingestão de açúcares e pela fraca higiene oral quando a DC se encontra ativa (Scheper & Brand, 2002).

	<u>Lesão</u>	<u>Relação com a atividade da DC</u>	<u>Frequência</u>	<u>Opcões de Tratamento</u>
<u>Específicas</u>	Lesões verrugosas/pólipos	Sem associação direta	Comum	Agentes imunossupressores, analgésicos, esteroides tópicos/sistêmicos, 5-ASA e AB
	Edema Nodular Oral	Sem associação direta	Comum	Esteroides tópicos/sistêmicos
	Mucogengivite	Sem associação direta	Comum	Agentes imunossupressores, analgésicos, esteroides tópicos, 5-ASA e AB.
	Outras: edema labial, ulcerações profundas, etc...	Sem associação direta		Esteroides injetáveis, agentes imunossupressores, analgésicos e esteróides tópicos, 5-ASA, etc...
<u>Não-específicas</u>	Estomatite aftosa	Associada com DC ativa	20-30% dos pacientes com DC	Agentes tópicos (lidocaína 2%, dexametasona), AINEs, esteroides sistêmicos.
	Pioestomatite vegetante	Sem associação direta	Rara	Elixires antisépticos, esteroides tópicos e sistêmicos, infliximab.
	Outras: quielite angular, abscessos orais recorrentes, glossite, etc...	Sem associação direta		Elixires, esteroides tópicos suple. vitamínicos, AB, infliximab, etc...

Tabela 3 - Resumo das lesões orais específicas e não-específicas na DC. Adaptado de (Lankarani et al, 2013). AINEs – anti-inflamatórios não esteroides; AB – antibióticos.

III. CONCLUSÃO

Manifestações orais da doença de Crohn

III. CONCLUSÃO

Com a informação recolhida e devidamente sistematizada, o objectivo deste trabalho foi sensibilizar os médicos dentistas da importância que um rápido reconhecimento das Manifestações Oraís da Doença de Crohn tem para um diagnóstico atempado da Doença de Crohn.

O diagnóstico precoce da DC, ao permitir o controlo da inflamação num estado inicial da doença, contribui para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes, particularmente reduzida nos períodos em que ela se reativa, pois permite diminuir o número de remissões da doença e manter o seu controlo, evitando assim complicações e a necessidade de tratamento cirúrgico.

O objectivo da realização desta revisão bibliográfica centra-se na possibilidade de o Médico Dentista ficar sensibilizado e com as ferramentas necessárias para reconhecer as manifestações orais da DC, de modo a elaborar um correto diagnóstico desta doença num trabalho conjunto com os médicos especialistas. É fundamental, pois que o Médico Dentista seja capaz de atuar em interdisciplinaridade e através desta interação viabilizar um diagnóstico precoce, a partir do qual se definirá a estratégia terapêutica mais adequada.

Em suma, é o objectivo desta revisão bibliográfica, Alertar, Informar e Sensibilizar os médicos dentistas para a importância de um diagnóstico precoce da Doença de Crohn a partir das manifestações orais que esta apresenta.

IV. BIBLIOGRAFIA

IV. BIBLIOGRAFIA

Alves, P. M., Ramalho, L. S., Oliveira, R. L., Cavalcanti, A. L., & Queiroz, L. M. G. (2008). Fatores de risco da ulceração aftosa recorrente - uma revisão dos achados atuais. *R. Ci. Méd. Biol.*, 7(1), 76–84.

Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40S, S253–9. doi:10.1016/S1590-8658(08)60534-4

Azevedo, L. F., Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., ... Costa-Pereira, A. (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach y. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. doi:10.1002/pds

Azevedo, M., Carlos, A., Luciane, M., Oba, J., & Damião, A. (2014). Doença inflamatória intestinal. *RBM Revista Brasileira de Medicina*, 71(12), 46–58.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369(9573), 1641–1657. doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590–1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9

Boirivant, M., & Cossu, a. (2012). Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 18(1), 1–15. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01811.x

Brito, F., Barros, F. C. De, Zaltman, C., Carvalho, A. T. P., Carneiro, A. J. de V., Fischer, R. G., ... Figueredo, C. M. da S. (2008). Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 555–560. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x

Manifestações orais da doença de Crohn

- Bruscino, N., Annachelam, M., Galeone, M., Scanfi, F., Maio, V., & Difonzo, E. M. (2012). Lip swelling as initial manifestation of Crohn's disease. *Arch Dis Child*, 97(7).
- Burgos, M. G. P. A., Salviano, F. N., Belo, G. M. S., & Bion, F. M. (2008). Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 23(3), 184–189. Retrieved from <http://www.healthmetrix.com.br/repositorio/70d835d844bb809d6cfbff275cf0eec6.pdf>
- Cheifetz, A. S. (2013). Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 309(20), 2150–58.
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral manifestations of a systemic disease. *American Family Physician*, 82(11), 1381–1388. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683028>
- Costa, G. B. F., & Castro, J. F. L. (2013). Etiologia e tratamento da estomatite aftosa recorrente - revisão de literatura, 46(1), 1–7.
- Fatahzadeh, M., Schwartz, R. A., Kapila, R., & Rochford, C. (2009). Orofacial Crohn's Disease : An Oral Enigma. *Acta Dermatovenerol Croat*, 17(4), 289–300.
- Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A. R., Oliveira, F. A., Curi, R., & Martins, F. S. (2014). The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases. *Journal of Immunology Research*, 689492.
- Fraiha, P. M., Bittencourt, P. G., & Celestino, L. R. (2002). Estomatite Aftosa Recorrente - Revisão bibliográfica, 68(4), 571–578.
- Franch, A. M., Soriano, Y. J., & Pérez, M. G. S. (2010). Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2(4), 191–5.
- Galbraith, S. S., Drolet, B. A., Kugathasan, S., Paller, A. S., & Esterly, N. B. (2005). Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*, 116(3), e439–e444.

- Grössner-Schreiber, B., Fetter, T., Hedderich, J., Kocher, T., Schreiber, S., & Jepsen, S. (2006). Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(7), 478–484. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00942.x
- Harty, S., Fleming, P., Rowland, M., Crushell, E., Mcdermott, M., Drumm, B., & Bourke, B. (2005). A Prospective Study of the Oral Manifestations of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(9), 886–891. doi:10.1016/S1542-3565(05)00424-6
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(46), 8571–9. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8571
- Laranjeira, N., Valido, S., Coutinho, R., Fonseca, J., & Leitão, J. (2014). Manifestações Oraís da Doença de Crohn - Artigo de revisão. *Maxillaris*, 54, 58–65. Retrieved from http://www.researchgate.net/publication/265601853_Manifestaes_Orais_da_Doena_de_Crohn_-_Artigo_de_reviso
- Laranjeira, N., Valido, S., Meira, T., Fonseca, J., & Freitas, J. (2015). Manifestações orais em doentes com doença inflamatória intestinal . Estudo piloto Oral disorders in patients with Inflammatory Bowel Disease . A pilot study. *Colóqios Garcia Da Orta*, 2, 1–5.
- Laskaris, G. (2006). *Pocket Atlas of Oral Diseases*. (Thieme, Ed.) *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2ª Edição., Vol. 57). doi:10.1016/S0278-2391(99)90705-X
- Lourenço, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico, M. M. S. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(2), 204–207.
- Magro, F., Correia, L., Lago, P., Macedo, G., Peixe, P., Portela, F., ... Isabel, A. (2012). Decisões clínicas na doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 19(2), 71–88.

Manifestações orais da doença de Crohn

- O'Neill, I. D., & Scully, C. (2012). Biologics in oral medicine: oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*, *18*(7), 633–638. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01918.x
- Ojha, J., Cohen, D. M., Islam, N. M., Stewart, C. M., Katz, J., & Bhattacharyya, I. (2007). Gingival Involvement in Crohn Disease. *The Journal of the American Dental Association*, *138*(12), 1574–1581. doi:10.14219/jada.archive.2007.0106
- Padmavathi, B. N., Sharma, S., Astekar, M., Rajan, Y., & Sowmya, G. V. (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, *18*(4), 139–142.
- Paradowska, A. (2008). Oral mucosa at Crohn's disease. *Gastroenterologia Polska*, *15*(5), 309–311.
- Parkes, M., & Jewell, D. P. (2001). Review Article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, *15*, 563–573.
- Pittock, S., Drumm, B., Fleming, P., McDermott, M., Imrie, C., Flint, S., & Bourke, B. (2001). The oral cavity in Crohn's disease. *The Journal of Pediatrics*, *138*(5), 767–771. doi:10.1067/mpd.2001.113008
- Portela, F. (2009). Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastroenterologia*, *16*(2), 52–55. Retrieved from http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782009000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2013). *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. (E. Editora, Ed.) (6^a edição.).
- Ritter, J., Kurzai, M., Mentzel, H. J., & Guntinas-Lichius, O. (2013). Lip edema of unknown origin and gingival hyperplasia in an 11-year-old boy. *Laryngorhinologie*, *92*(5), 341–3.
- Rothfuss, K. S., Stange, E. F., & Herrlinger, K. R. (2006). Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *12*(30), 4819–4831.

- Scheper, H. J., & Brand, H. S. (2002). Oral aspects of Crohn ' s disease. *International Dental Journal*, 52, 163–172.
- Shaffer, V. O., & Wexner, S. D. (2013). Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*, 398, 13–27.
- Souza, M. M. De, Barbosa, D. A., Espinosa, M., & Belasco, A. (2011). Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal *. *Acta Paulina Enfermagem*, 24(4), 479–484.
- Trikudanathan, G., Venkatesh, P. G. K., & Navaneethan, U. (2012). Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*, 72(18), 2333–2349. doi:10.2165/11638120-000000000-00000
- Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., ... Lindsay, J. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 63–101. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.009
- Woo, V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*, 2015, 830472.
- Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2012). Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(2), 135–42. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.001
- Zhang, Y., & Li, Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99.



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN

Trabalho submetido por
João Francisco Amaral da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

outubro de 2015

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e avós, aos primeiros pela sua presença e apoio, aos segundos pelas memórias que deixaram e conhecimentos que transmitiram.

AGRADECIMENTOS

Aqui agradeço a todos aqueles que contribuíram para que me fosse possível a realização deste trabalho de final de curso.

Ao Professor Doutor Carlos Zagalo pela orientação deste trabalho. Pela pronta disponibilidade, compreensão e facilidade de comunicação que, sem qualquer dúvida, contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível.

Aos meus pais, sem eles o início e conseqüentemente a finalização deste curso não teria sido possível. Agradeço-lhes pela ajuda, apoio e compreensão que me deram ao longo de toda a vida e, principalmente, neste últimos anos.

À minha irmã, por ser única e sempre disponível e ansiosa em me ajudar em tudo o que pudesse.

A toda a minha família, são demais para ser enumerados, mas todos sabem o papel importante que têm na minha vida, principalmente os meus tios Maria João e José e a minha prima Sara.

A colegas que me foi possível conhecer nesta instituição, agora meus grandes amigos: Nádia Martins, Patrícia Branco, Pedro Gomes, João Oliveira, Ana Teresa, Carlota Neto, Bárbara Lafaia e Rui Gordo. Muito obrigado por tornarem esta viagem muito mais alegre e agradável e por fazerem parte da minha vida.

À minha parceira de box, Catarina Teixeira, que me aturou durante dois longos e exigentes anos.

A amigos que já faziam parte da minha vida antes de decidir abraçar esta viagem e que sempre me apoiaram e estiveram presentes quando precisei, Leonor, Maria Inês, Hélia e Francisco Paredes, muito obrigado.

E a todas as pessoas que não mencionei mas que sabem que fizeram parte da minha vida e me guiaram no caminho certo.

RESUMO

A Doença de Crohn integra o grupo das doenças inflamatórias intestinais. É uma doença inflamatória do foro gastrointestinal que pode ter um comportamento imprevisível. É considerada uma doença crónica por alternar períodos ativos com períodos de remissão, não existindo cura da doença que, na fase ativa, se torna altamente incapacitante para os pacientes. Esta é uma doença que atinge pessoas de várias classes económicas, idade, sexo e nacionalidade, diminuindo fortemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estes factos, aliados ao aumento da sua incidência nos últimos anos, revelam a importância dos estudos interdisciplinares que se têm vindo a realizar com o objetivo de aprofundar o conhecimento da doença ao nível da respetiva etiologia, das suas manifestações, do diagnóstico e da terapêutica.

Ainda muito se desconhece acerca desta doença mas é considerada uma doença multifatorial e sabe-se que pode apresentar variadas manifestações, algumas das quais ao nível da cavidade oral. Sabe-se também que apesar de ainda não existir cura para a Doença de Crohn, estão disponíveis muitos tratamentos que reduzem a inflamação, aliviam os sintomas e em alguns casos asseguram a manutenção da remissão da mesma.

As manifestações orais podem apresentar-se antes das intestinais, o que pode funcionar como um método de diagnóstico precoce, facto que pode ser decisivo para um controlo atempado e eficaz da doença. Estas manifestações incluem manifestações específicas e não-específicas da doença, sendo estes dois grupos distinguíveis histologicamente pela presença ou ausência de granulomas, respectivamente.

Face ao exposto revela-se da maior importância que o Médico Dentista esteja sensibilizado e familiarizado com as manifestações orais da Doença de Crohn por forma a elaborar um diagnóstico precoce que possibilite um tratamento atempado.

Palavras Chave: Doença de Crohn; Doenças Inflamatórias Intestinais; Manifestações Orais; Patologia Oral.

ABSTRACT

Crohn's disease is within the group of inflammatory bowel diseases. Being an inflammatory disease it can behave unpredictably. With intermittent active/inactive periods is therefore considered a chronic disease. There is no known cure and it can become highly incapacitant when on its active periods. This disease affects people of different economic classes, ages, genders and nationalities, greatly diminishing the quality of life of affected individuals. This last facts and the evidence of the growing incidence of this disease in these last few years shows the importance of the interdisciplinary studies that have been recently conducted, with the objective of a better understanding of this disease, its etiology, manifestations, diagnoses and therapeutics.

Although not much is known about this disease it is considered as a multifactorial disease and it is known that it can have many different manifestations, some at the level of the oral cavity. It is also known that there is still no cure for Crohn's disease, although many treatments reduce inflammation and relieve the symptoms ensuring the maintenance of its remission.

The oral manifestations can appear before the bowel manifestations, and this can serve as an important method for an early diagnosis, fact that can be decisive for a timely and effective control of the disease. These manifestations include specific and non-specific manifestations, these two groups are histologically distinguishable by the presence or absence of granulomatous tissue, respectively.

Facing the above information proves to be of the utmost importance that the Dentist is aware and familiarized with the oral manifestations of Crohn's disease in order to develop an early diagnosis that allows a timely treatment.

Key Words: Crohn's disease; Inflammatory bowel diseases; Oral manifestations; Oral pathology.

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	19
II. DESENVOLVIMENTO	25
1. Doença de Crohn	27
1.1. Etiologia	28
1.2. Manifestações gerais.....	29
1.3. Diagnóstico.....	31
1.4. Terapêutica	32
1.5. Prognóstico	33
1.6. Doença de Crohn no Mundo e em Portugal	34
2. Manifestações orais da Doença de Crohn	36
2.1. Lesões orais específicas da DC:	37
Lesões Verrugosas/Pólipos.....	38
Ulcerações profundas e lineares	39
Mucogengivite	40
Edema nodular oral “Cobblestoning”	40
Edema Labial.....	41
2.2. Lesões orais não-específicas da DC:	43
Estomatite aftosa	43
Pioestomatite vegetante	44
Outras	46
III. CONCLUSÃO.....	49
IV. BIBLIOGRAFIA.....	53

Índice de Abreviaturas

A

AB – Antibióticos

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides

C

CU – Colite Ulcerativa

D

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal.

Índice de Imagens

Figura 1. Classificação da DC. A - Classificação Anatômica, B - Classificação Comportamental	28
Figura 2. Manifestações extra-intestinais.....	30
Figura 3. Prevalência da DII em Portugal no ano de 2007 estimada através de um estudo farmacoepidemiológico.....	35
Figura 4. Lesão verrugosa na cavidade oral	38
Figura 5. Lesão verrugosa/pólipo na zona vestibular superior da mucosa oral.....	38
Figura 6. Ulceração linear fissurada na mucosa vestibular	39
Figura 7. Ulceração linear fissurada presente na mucosa vestibular da cavidade oral...	39
Figura 8. Mucogengivite em paciente jovem. Adaptado de	40
Figura 9. Edema nodular da mucosa oral "Cobblestoning"	41
Figura 10. Edema nodular na mucosa oral associado à DC.	41
Figura 11. Edema labial associado à DC. Adaptado de.....	42
Figura 12. Edema do lábio superior e edema gengival.....	42
Figura 13. A- Úlcera Aftosa Menor; B- Úlcera Aftosa Maior; C- Úlcera Aftosa Herpetiforme.....	43
Figura 14. Pioestomatite Vegetante.....	45
Figura 15. Lesões de cárie em paciente com DC.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1. Fármacos segundo a gravidade da doença. Adaptado de Portela, 2009.	33
Table 2. Diagnóstico diferencial da pioestomatite vegetante e da estomatite aftosa.	45
Tabela 3. Resumo das lesões orais específicas e não-específicas na DC.....	47

I. INTRODUÇÃO

Manifestações orais da doença de Crohn

I. INTRODUÇÃO

Na revisão da literatura que nos propomos fazer neste trabalho, iremos analisar os vários contributos da comunidade científica para o conhecimento da Doença de Crohn (DC) e das respetivas manifestações, dando especial destaque às Manifestações Orais da Doença de Crohn.

Com a informação recolhida devidamente sistematizada, gostaríamos de sensibilizar os Médicos Dentistas para a importância de um rápido reconhecimento destas manifestações para um diagnóstico atempado da DC. O diagnóstico precoce desta enfermidade pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes, regra geral muito reduzida.

Conjuntamente com a Colite Ulcerativa (CU), a DC integra o grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). São doenças inflamatórias do foro gastrointestinal que podem ter um comportamento imprevisível, apresentando períodos ativos intermitentes, sendo por isso consideradas doenças crónicas (Burgos, Salviano, Belo, & Bion, 2008).

A DC, em mais de 90% dos pacientes, afeta o íleo terminal e o intestino grosso. No entanto pode incidir sobre qualquer zona do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (Boirivant & Cossu, 2012).

As duas doenças, apesar de semelhantes, distinguem-se entre si fundamentalmente pelo facto de, na CU a inflamação atingir apenas a mucosa do cólon de modo contínuo, enquanto na DC abrange as várias camadas do intestino, podendo existir segmentos de intestino saudável entre os segmentos afetados (Laranjeira, Valido, Meira, Fonseca, & Freitas, 2015; Scheper & Brand, 2002).

A DC é uma doença que afeta pessoas de variadas classes económicas, idades, sexo e nacionalidade, diminuindo fortemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, originando efeitos muito negativos ao nível da atividade social, laboral e económica dos pacientes (Azevedo, Carlos, Luciane, Oba, & Damião, 2014; Souza, Barbosa, Espinosa, & Belasco, 2011).

Ainda muito se desconhece acerca da DC mas é considerada uma doença multifatorial, cuja etiologia pode resultar da conjugação dos seguintes fatores: **fatores genéticos** – foram encontrados 163 *loci* associados às DII. Desses 163, 110 são comuns à DC e à CU enquanto 30 são específicos da DC; **fatores ambientais** - associados ao hábito tabágico, ao consumo excessivo de açúcares, refrigerantes, pastilha elástica, chocolate, entre outros, e ao consumo insuficiente de fruta e vegetais e **fatores imunológicos** - uma disfunção do sistema imunitário que apresenta uma resposta imunitária excessiva na parede intestinal. Esta resposta imune, mediada maioritariamente por células T, é direcionada contra bactérias endógenas normais do organismo produzindo citocinas em excesso (IL-12, TNF- α , IFN- γ). A libertação destas citocinas em excesso leva a um aumento da síntese de enzimas que degradam a matriz o que leva à perda da integridade da mucosa e a ulcerações intestinais (Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013; Magro et al., 2012; Scheper & Brand, 2002; Zhang & Li, 2014).

A sintomatologia da DC é heterogénea e variável. Os sintomas mais característicos da DC são: diarreia, dores abdominais, perda de peso e perda de apetite. Em cerca de 30% dos indivíduos afetados, podem ser observadas também manifestações extra-intestinais (M. Azevedo et al., 2014). Das manifestações extra-intestinais destacam-se: anemia, inflamações articulares, doença hepato-biliar, osteopatia metabólica, problemas oculares, problemas renais, lesões mucocutâneas e manifestações a nível da cavidade oral do indivíduo, a que dedicaremos especial atenção nesta revisão bibliográfica. Para além destes são também comuns: mal estar, anorexia e febre (Boirivant & Cossu, 2012; Fatahzadeh, Schwartz, Kapila, & Rochford, 2009; Scheper & Brand, 2002).

Dada a multiplicidade e a heterogeneidade das manifestações da DC que variam de acordo com a sua localização, comportamento, severidade e a presença ou ausência de manifestações extra-intestinais (Boirivant & Cossu, 2012), o seu diagnóstico nem sempre é fácil e atempado.

Os exames complementares são uma preciosa ajuda no diagnóstico desta doença: exames laboratoriais, exames radiológicos, exames endoscópicos e exames anatomopatológicos (M. Azevedo et al., 2014). Os melhores métodos para o diagnóstico

da DC são a endoscopia do cólon e do íleo terminal e também a realização de biopsia (Scheper & Brand, 2002).

Não existe ainda um tratamento para a cura da DC, embora muitos tratamentos reduzam a inflamação, aliviem os sintomas e assegurem a manutenção da remissão da mesma (Scheper & Brand, 2002).

Existem vários tipos de terapêutica: **terapêutica medicamentosa**, utilizando salicilatos, corticoesteróides, imunossuppressores e terapêutica biológica; **terapêutica nutricional**, que pode ser utilizada como alternativa aos corticoesteróides em crianças e adolescentes de modo a ter uma menor influencia no crescimento (Azevedo et al., 2014) e **terapêutica cirúrgica** que deve ser apenas realizada nos casos em que a doença não responda aos restantes tratamentos e para tratar das conseqüentes complicações da mesma (Boirivant & Cossu, 2012).

Em 1969 foi descrito o primeiro caso que evidenciou as lesões orais como manifestação da DC. Desde então muitas lesões orais começaram a ser associadas a esta doença (Grössner-Schreiber et al., 2006). As lesões orais são mais frequentes em pacientes que sofrem de DC do que nos que sofrem de outras DII (Lankarani et al., 2013; Laranjeira et al., 2015).

A classificação das **manifestações orais em específicas e não específicas**, é normalmente baseada na presença ou ausência de granulomas aquando da análise histopatológica. Neste revisão literária são referenciadas as seguintes manifestações orais **específicas** - lesões verrugosas, edema facial, labial e gengival, mucogengivite, edema nodular oral, ulcerações profundas e lineares; e **não específicas** - estomatite aftosa e pioestomatite vegetante (Lankarani et al., 2013).

As manifestações orais podem apresentar-se antes das intestinais, o que pode funcionar como um método de diagnóstico precoce importante, se forem detetadas atempadamente. Acresce que a cavidade oral é uma fonte acessível e de fácil observação, facilitando e agilizando esse diagnóstico (Boirivant & Cossu, 2012; Lankarani et al., 2013).

Manifestações orais da doença de Crohn

A incidência da DC tendo vindo a aumentar na Europa Ocidental e na América do Norte, estimando-se que nas últimas décadas tenha atingido entre 2 a 6 casos por cada 100 000 habitantes por ano (Scheper & Brand, 2002). Também nos países em vias de desenvolvimento como o Brasil tem aumentado a incidência desta doença o que lhe modifica o perfil epidemiológico (Azevedo et al., 2014).

Em Portugal existem estatísticas apenas para o conjunto das DII e que traduzem um aumento das DII, de 86 pacientes/100 000 habitantes em 2003 para 146 pacientes/100 000 habitantes em 2007 (Magro et al., 2012). Admitindo que na evolução da DC se assiste a um comportamento idêntico ao das DII justifica-se o crescente interesse no estudo desta doença, de modo a alargar o conhecimento que dela se tem e conseguir respostas para as muitas questões que ainda se colocam.

II. DESENVOLVIMENTO

Manifestações orais da doença de Crohn

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença de Crohn

Como descrita previamente a DC é considerada uma DII, caracterizada por uma inflamação crónica que se estende por todas as camadas do intestino. Este processo inflamatório é, normalmente, um processo descontínuo encontrando-se zonas severamente afectadas do intestino que estão intercaladas por zonas sãs “skip areas” (Scheper & Brand, 2002).

Esta doença é definida pelos seus aspectos clínicos, radiológicos, anatomopatológicos, endoscópicos e laboratoriais (Azevedo et al., 2014).

A DC, em mais de 90% dos pacientes, envolve o íleo terminal e o intestino grosso, porém pode afectar qualquer zona do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (Boirivant & Cossu, 2012).

De acordo com a classificação de Montreal, a DC classifica-se em dois tipos em função da sua localização e do seu comportamento: anatómica e comportamental (Figura 1), (Baumgart & Sandborn, 2012; Lankarani et al., 2013).

- Anatómica – conforme a localização da doença no momento do diagnóstico que pode ser no íleo terminal, no cólon, no íleocólon ou no trato gastrointestinal superior.
- Comportamental – conforme o comportamento da doença é, não estenosante nem penetrante, estenosante ou penetrante (Baumgart & Sandborn, 2012).

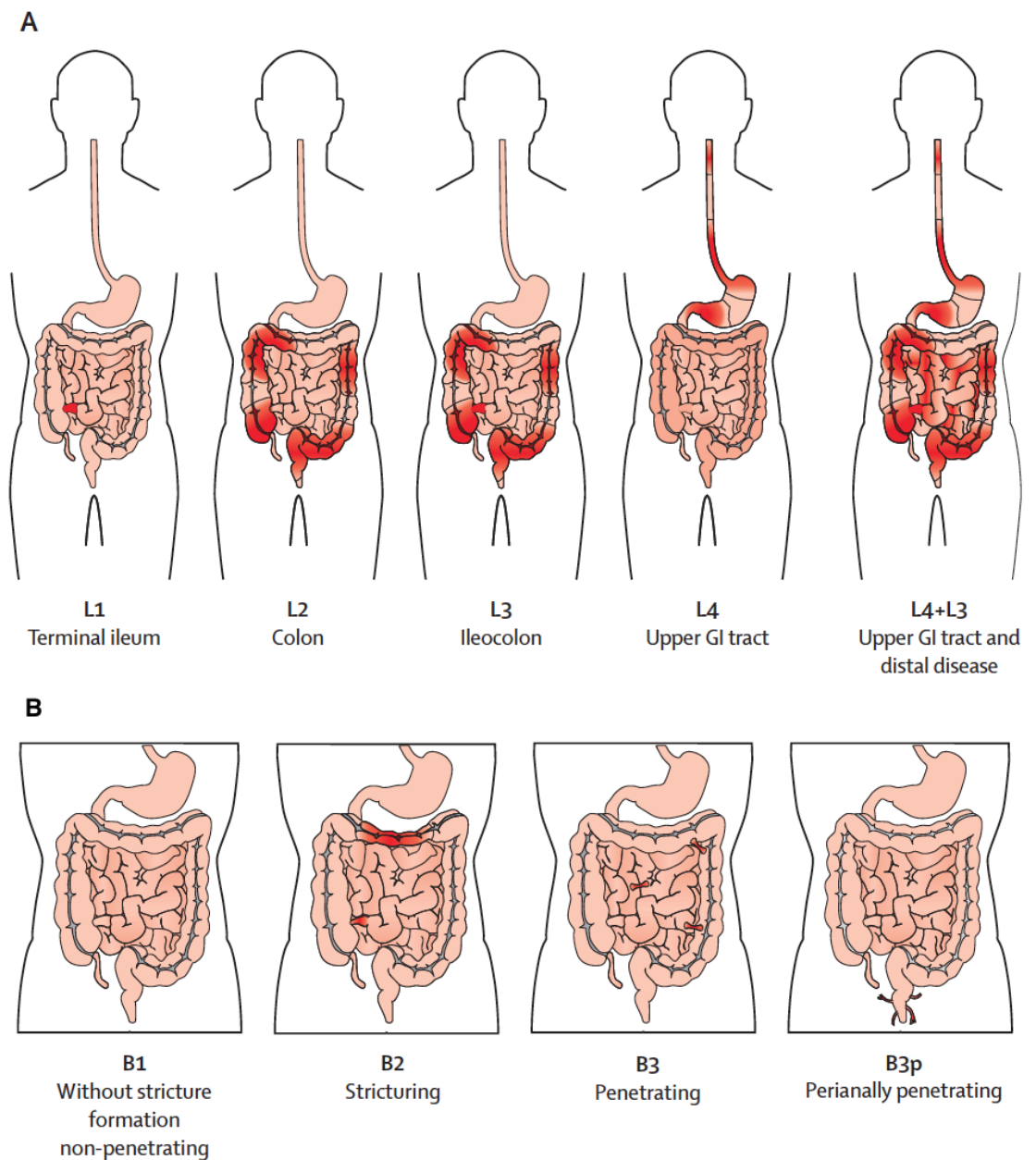


Figura 1. Classificação da DC. A - Classificação Anatômica, B - Classificação Comportamental. Adaptado de (Baumgart & Sandborn, 2012).

1.1. Etiologia

Considera-se que a etiologia da DC resulta da interação de vários factores: ambientais, imunológicos e genéticos sendo, por isso, considerada uma doença multifactorial (Lankarani et al., 2013; Magro et al., 2012).

O potencial papel dos **factores ambientais**, nesta doença, foi associado ao hábito tabágico, à medicação, à zona geográfica, ao stress, ao consumo excessivo de açúcares, refrigerantes, pastilha elástica, chocolate, entre outros, e ao consumo insuficiente de fruta e vegetais. O tabaco aumenta exponencialmente o risco de desenvolver a DC e está associado a uma maior percentagem de doença pós-operatória. Quanto a medicamentos temos conhecimento da ação que alguns, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o ácido acetilsalicílico, têm sobre o intestino e está comprovado que a sua utilização prolongada em doses altas aumenta o risco da DC. Antibióticos usados nos primeiros anos de vida podem também comprometer e alterar o microbioma intestinal expondo o individuo às DII. Os níveis de stress estão diretamente relacionados com o risco de desenvolver DC. Quanto mais elevado o nível de stress maior será o risco de desenvolver a doença (Scheper & Brand, 2002; Zhang & Li, 2014).

Os **factores imunológicos** podem ser uma das possíveis causas da DC como consequência de uma resposta imunitária excessiva na parede intestinal. Esta resposta imune, mediada maioritariamente por células T, é direcionada contra bactérias endógenas normais do organismo produzindo citocinas em excesso (IL-12, TNF- α , IFN- γ). Por sua vez, a libertação destas citocinas em excesso leva a um aumento da síntese de enzimas que degradam a matriz o que leva à perda da integridade da mucosa e a ulcerações intestinais (Scheper & Brand, 2002).

Factores genéticos: nas últimas décadas os avanços na genética relativos às DII permitiram encontrar 163 *loci* associados às DII. Desses 163, 110 são comuns à DC e à CU enquanto 30 são específicos da DC. No ano de 2001 descobriu-se o primeiro gene de susceptibilidade da DC, o NOD2. Este gene é o responsável por codificar uma proteína capaz de reconhecer bactérias e de induzir a autofagia permitindo o controlo da replicação bacteriana. Existem outros genes associados como por exemplo o ATG16L1, IRGM, IL23R e o IL23B (Zhang & Li, 2014).

1.2. Manifestações gerais

As manifestações desta doença apresentam uma heterogeneidade e uma variância de acordo com a sua localização, comportamento, severidade e a

Manifestações orais da doença de Crohn

presença/ausência de manifestações extra-intestinais (Boirivant & Cossu, 2012). Normalmente, estas manifestações incluem diarreia durante mais que seis semanas, perda de peso, anemia, dores abdominais, inflamações articulares, doença hepato-biliar, osteopatia metabólica, problemas oculares, problemas renais e lesões mucocutâneas. Com estes sintomas deve-se procurar o possível diagnóstico da DC, especialmente se ocorrerem em pacientes jovens. Para além destes, sintomas sistémicos são também comuns: mal-estar, anorexia e febre (Boirivant & Cossu, 2012; Cheifetz, 2013; Fatahzadeh et al., 2009).

Manifestações extra-intestinais: ocorrem em cerca de 30% a 35% dos indivíduos (Azevedo et al., 2014; Van Assche et al., 2010) e a sua severidade depende da atividade da doença intestinal. O aparecimento de uma manifestação extra-intestinal parece aumentar a susceptibilidade de outras aparecerem. Algumas destas manifestações podem ser a nível músculo-esquelético – artrite periférica, artropatias axiais, osteoporose e osteomalacia, a nível a mucocutâneo – eritema nodoso da pele, pioderma gangrenoso e outras lesões de pele e a nível oftálmico - uveíte, a nível hepato-biliar, pancreático, renal e urinário, pulmonário, cardíaco e nerulógico (Figura 2).

Nota-se também que os indivíduos que sofrem de DII apresentam maior risco de tromboembolismo quando comparando com indivíduos saudáveis, aumentando a morbidade e mortalidade destas doenças. Para além destas existem outras manifestações extra-intestinais nomeadamente as que mais nos interessam nesta revisão bibliográfica: manifestações a nível da cavidade oral do indivíduo (Ardizzone, Puttini, Cassinotti, & Porro, 2008; Rothfuss, Stange, & Herrlinger, 2006; Scheper & Brand, 2002; Trikudanathan, Venkatesh, & Navaneethan, 2012).

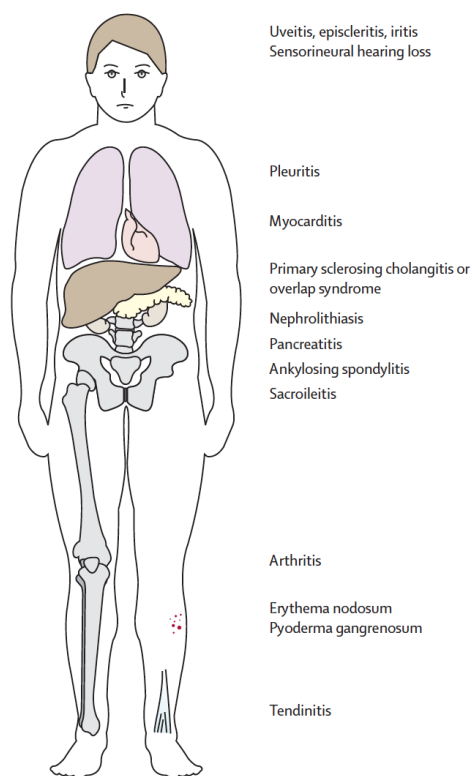


Figura 2. Manifestações extra-intestinais. Adaptado de (Baumgart & Sandborn, 2007)

1.3. Diagnóstico

Os exames complementares são uma preciosa ajuda no diagnóstico desta doença, como exemplos temos exames laboratoriais dentro dos quais hemograma completo, provas de atividade inflamatória, eletrólitos, vitaminas e sais minerais; exames radiológicos como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética; exames endoscópicos como a endoscopia digestiva alta, enteroscopia e colonoscopia e exames anatomopatológicos onde na maioria dos casos se observa um processo inflamatório inespecífico na mucosa intestinal (Azevedo et al., 2014).

Os melhores métodos para o diagnóstico da DC são a endoscopia do cólon e do íleo terminal e também a realização de biopsia (Scheper & Brand, 2002).

Aquando do diagnóstico a DC envolve o íleo terminal em 47% dos pacientes, envolve o intestino grosso em 28%, o intestino grosso e delgado em 21% e a zona superior do trato gastrointestinal em 3% dos casos (Boirivant & Cossu, 2012).

As alterações macroscópicas iniciais no intestino são identificadas como pequenas erosões e úlceras aftosas. Com o tempo essas ulcerações evoluem em úlceras longitudinais mais profundas intercaladas por zonas edematosas, produzindo um efeito de “pedra de calçada”. A inflamação pode também resultar na formação de fístulas e fissuras podendo estas, por sua vez, ser seguidas de estenose e obstrução intestinal (Scheper & Brand, 2002).

Histologicamente as lesões associadas a esta doença apresentam aglomerados de linfócitos e edema da lâmina própria. Em 20% a 30% dos casos encontram-se presentes granulomas epiteliais não caseados (Azevedo et al., 2014).

1.4. Terapêutica

Não existe ainda um tratamento para a cura da DC. O tratamento medicamentoso é usado então com o objectivo de alívio face aos sintomas da doença, é usado também para redução da inflamação e para a manutenção da remissão da mesma (Ojha et al., 2007; Scheper & Brand, 2002).

A terapêutica mais correta é escolhida de acordo com vários parâmetros como a gravidade da doença (Tabela 1), o tipo de segmentos intestinais envolvidos e o comportamento desta, por isso essa terapêutica deve ser individualizada de acordo com o caso observado. (Portela, 2009).

Diversas opções de tratamento medicamentoso estão disponíveis incluindo o uso de salicilatos, corticoesteróides, imunossuppressores, e terapêutica biológica; sendo os salicilatos indicados para casos ligeiros da doença; os corticoesteróides como primeira linha para casos moderados a graves exceptuando as suas formas tópicas que normalmente complementam o uso de outros fármacos e o budesonido que pode ser usado em situações de gravidade ligeira induzindo remissão da doença em cerca de 70% dos indivíduos; os imunossuppressores dos quais se destacam a azatioprina e o metotrexato também para casos moderados a graves e a terapêutica biológica da qual se destaca o infliximab tendo a sua eficácia comprovada na doença em estado penetrante ou inflamatório, para além disso foi demonstrada a sua capacidade de cicatrizar a mucosa e a de manutenção da doença (Parkes & Jewell, 2001; Portela, 2009).

Terapêutica antibiótica pode também ser usada mas está apenas indicada no caso em que haja infeção. Metronidazol é o fármaco mais utilizado deste tipo no entanto estudos demonstram que o efeito desta terapêutica na doença pode apenas ser considerado como “superficial” se for esta a única medida de tratamento tomada (Parkes & Jewell, 2001).

Doença Ligeira	Salicilatos Budesonido	Corticoesteróides tópicos como complemento.
Doença Moderada	Budesonido Corticoesteróides sistêmicos Imunossuppressores	
Doença Grave	Corticoesteróides sistêmicos Imunossuppressores Infliximab	

Tabela 1. Fármacos segundo a gravidade da doença. Adaptado de Portela, 2009.

A terapêutica nutricional é também uma opção, principalmente recomendada em pacientes desnutridos e que serão submetidos a tratamento cirúrgico. Esta terapêutica pode ser utilizada como alternativa aos corticoesteróides em crianças e adolescentes de modo a ter uma menor influencia no crescimento (Azevedo et al., 2014).

O tratamento cirúrgico da DC deve ser apenas realizado para casos em que a doença não responda aos restantes tratamentos e para tratar das consequentes complicações da mesma (Boirivant & Cossu, 2012).

Existem duas estratégias de tratamento usadas, uma denominada de “step-up” e a outra de “top-down”. Como o nome indica a primeira inicia o tratamento da doença pela administração de fármacos mais fracos e à medida que é necessário administram-se fármacos com maior poder de ação como agentes biológicos, por exemplo o infliximab. A segunda, “top-down” inicia-se pelo topo, ou seja, é iniciado o tratamento pela administração do infliximab associado a um imunossupressor, evitando o uso de corticoesteróides. Esta última estratégia mostrou-se mais eficaz em casos de DC moderada e grave (Azevedo et al., 2014).

1.5. Prognóstico

Nesta doença cerca de 70% a 80% dos pacientes têm necessidade de ser operados cirurgicamente após 20 anos do diagnóstico, sendo que 25% a 45% necessitam

de cirurgia nos primeiros 3 anos. Após esta primeira cirurgia cerca de um quarto dos doentes necessitarão de uma outra cirurgia após 5 anos. No entanto a terapêutica biológica pode modificar este cenário e reduzir a necessidade destas cirurgias recorrentes (Azevedo et al., 2014; Shaffer & Wexner, 2013).

Pacientes com DC extensa envolvendo, pelo menos, um terço do cólon têm maior probabilidade e risco de desenvolver cancro colo-rectal. Este risco é cerca de 2 a 3 vezes maior do que em indivíduos saudáveis (Cheifetz, 2013).

1.6. Doença de Crohn no Mundo e em Portugal

Nos últimos anos a incidência da DC tem vindo a aumentar globalmente. Não se encontra grande variância quando se compara a sua incidência no sexo feminino ou masculino, no entanto é ligeiramente mais elevada no sexo feminino (Magro et al., 2012).

Etnicamente não se pode extrapolar com rigor a sua incidência, porém é possível verificar o que parece coincidir com uma maior incidência em indivíduos caucasianos (Azevedo et al., 2010).

Nos países da Europa Ocidental e na América do Norte a sua incidência tem sido mais marcada ao longo das últimas décadas, é estimada entre 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes por ano enquanto que a sua prevalência ronda os 50-100 por 100.000 habitantes. Em termos de faixa etária existem dois picos: o primeiro entre os 15 e os 35 anos e o segundo após os 60 anos de idade (Scheper & Brand, 2002). Para além da Europa Ocidental e América do Norte também países em desenvolvimento como o caso do Brasil têm vindo a sofrer um aumento na incidência desta doença, o que modifica o seu perfil epidemiológico (Azevedo et al., 2014; Shaffer & Wexner, 2013).

Em Portugal, encontramos um aumento da prevalência da DII de 86 pacientes, em 2003, para 146 por cada 100.000 habitantes em 2007, resultando num aumento de 60/100.000 habitantes num período de 4 anos. As regiões mais afetadas são as maiores cidades: Lisboa (173/100.000) e Porto (163/100.000) (Figura 3). Em termos

desagregados, a DC apresentou um aumento de 43 para 73 pacientes por 100.000 habitantes no mesmo período (Azevedo et al., 2010).

Assiste-se ainda a uma maior prevalência da DC em indivíduos com idade compreendida entre os 17 e os 39 anos, com 121/100.000 habitantes (Magro et al., 2012).

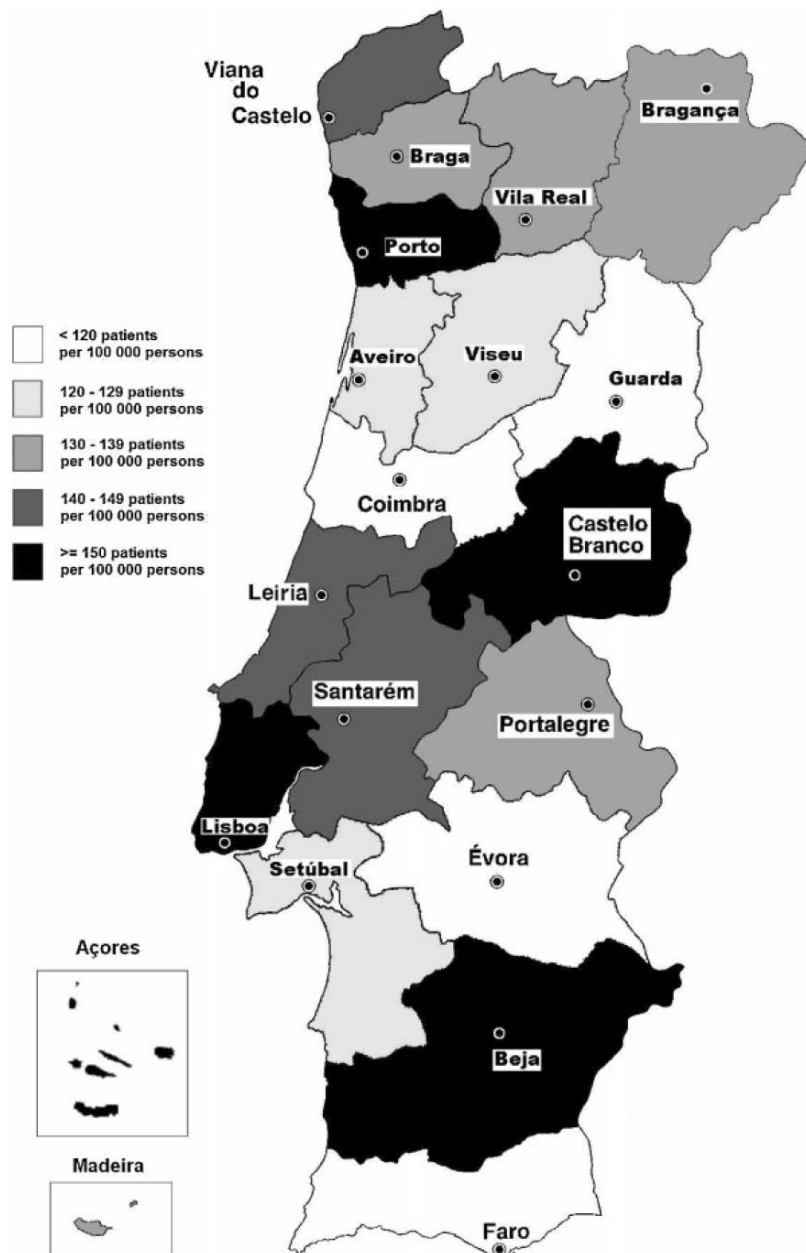


Figura 3. Prevalência da DII em Portugal no ano de 2007 estimada através de um estudo farmacoepidemiológico. Adaptado de (Azevedo et al., 2010).

2. Manifestações orais da Doença de Crohn

As manifestações orais são mais comuns na DC quando comparado com a sua existência em doentes com outras DII como a CU (Boirivant & Cossu, 2012; Lankarani et al., 2013).

Normalmente, na DC, as lesões intestinais precedem as orais. No entanto, em 1972, Varley constatou que as lesões orais associadas à DC podiam ser encontradas ainda antes de existirem lesões intestinais, o que se verifica em 5 a 10% dos casos. As lesões orais podem ainda apresentar-se após a remissão da doença (Fatahzadeh et al., 2009; Lankarani et al., 2013; Paradowska, 2008).

Estas lesões podem ser encontradas em qualquer zona da cavidade oral porém são mais comuns ao nível dos lábios, tecido gengival, no palato, na língua e na mucosa vestibular e lingual (Laranjeira et al., 2015).

Estas lesões orais são mais comuns em crianças e jovens adultos quando e têm maior prevalência no sexo masculino. A incidência das lesões orais encontra-se entre os 20% e os 80%, podendo esta variância ser explicada pela existência de lesões específicas/patognomónicas e outras não-específicas/não-patognomónicas da DC. As lesões orais não-específicas poderão levar a um diagnóstico problemático principalmente quando aparecem antes de lesões intestinais estarem presentes nestes indivíduos. (Fatahzadeh et al., 2009; Ferreira et al., 2014; Lankarani et al., 2013; Pittock et al., 2001).

As manifestações orais mais vulgarmente encontradas são: o edema facial, labial e gengival, hiperplasias vestibulares, edema nodular oral o qual apresenta um aspecto de “pedras de calçada”, estomatite aftosa, pioestomatite vegetante e glossite (Laranjeira, Valido, Coutinho, Fonseca, & Leitão, 2014; Laranjeira et al., 2015; Paradowska, 2008).

No diagnóstico diferencial destas lesões orais devem ser considerados efeitos secundários de medicação, deficiências nutricionais e infeções (Lankarani et al., 2013).

Algumas das lesões orais encontradas na DC podem ser diferenciadas de outras pela deficiência em albumina, zinco, ácido fólico, niacina, vitamina B ou outros nutrientes essenciais. Vários processos podem estar afectados de modo a comprometer o organismo a esta privação de nutrientes e vitaminas como: outras lesões na mucosa intestinal, redução da ingestão de alimentos, má-absorção/resseção intestinal ou ainda pelo uso de fármacos usados para o tratamento de outras DII (Boirivant & Cossu, 2012).

As lesões encontradas na cavidade oral são assintomáticas e clinicamente silenciosas na maioria dos pacientes com DC. O tratamento nestes casos envolve o tratamento da doença intestinal com anti-inflamatórios, imunossuppressores, esteroides tópicos/sistémicos e mesmo com antibióticos, por exemplo, tetraciclinas ou terapêutica biológica como o infliximab (Lankarani et al., 2013).

No entanto, no caso de existirem sintomas com o aparecimento destas lesões torna-se importante o tratamento ou alívio dos mesmos. Podendo aplicar-se corticoesteróides tópicos, no caso, por exemplo, de úlceras e edema persistentes (Chi, Neville, Krayner, & Gonsalves, 2010).

A classificação das manifestações orais em específicas e não específicas, é normalmente baseada na presença ou ausência de granulomas aquando da análise histopatológica (Lankarani et al., 2013).

2.1. Lesões orais específicas da DC:

Este tipo de lesões são mais raras que as não-específicas e consistem em lesões verrugosas/pólipos, ulcerações profundas e lineares, mucogengivite, edema nodular oral com aspecto de preda de calçada ou “Cobblestoning”, e edema labial (Lankarani et al., 2013; Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010).

Lesões Verrugosas/Pólipos

Estas lesões são tumefações na mucosa similares a hiperplasias fibrosas (Figura 4 e Figura 5) associadas ao uso de prótese. São geralmente assintomáticas e apresentam-se, normalmente, na região vestibular e retromolar (Lankarani et al., 2013; Zbar, Ben-Horin, Beer-Gabel, & Eliakim, 2012).

Não foi encontrada uma associação direta com a atividade da DC, no entanto é comumente encontrada em pacientes com DC oral (Lankarani et al., 2013).



Figura 4. Lesão verrugosa na cavidade oral. Adaptado de (Harty et al., 2005)



Figura 5. Lesão verrugosa/pólipo na zona vestibular superior da mucosa oral. Adaptado de (Chi et al., 2010)

Ulcerações profundas e lineares

São lesões caracterizadas pela perda de tecido epitelial e embora apresentem características clínicas semelhantes a sua origem pode contemplar vários distúrbios (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2013).

Este tipo de úlceras é diferenciado das úlceras aftosas visto serem lineares, profundas e por persistirem ao contrário das aftosas que se caracterizam por serem superficiais, por apresentarem uma forma mais arredondada e pela sua remissão em cerca de 1 a 2 semanas (Figura 6 e Figura 7). (Franch, Soriano, & Pérez, 2010; Regezi et al., 2013).

Podem ser encontradas em várias áreas da cavidade oral como língua e palato mas normalmente são encontradas na mucosa vestibular, mais propriamente no fundo do vestíbulo (Lankarani et al., 2013; Woo, 2015).



Figura 6. Ulceração linear fissurada na mucosa vestibular. Adaptado de (Regezi et al., 2013)



Figura 7. Ulceração linear fissurada presente na mucosa vestibular da cavidade oral. Adaptado de (Galbraith, Drolet, Kugathasan, Paller, & Esterly, 2005)

Mucogengivite

Esta lesão envolve a gengiva até à linha mucogengival e apresenta edema e hiperplasia, podendo existir também ulceração (Figura 8). A este edema pode estar associado hemorragia gengival. No entanto, não existem diferenças significativas destes factores em indivíduos com DC ativa e indivíduos com DC inativa, logo não existe associação direta desta lesão oral com a atividade da doença. (Lankarani et al., 2013; Scheper & Brand, 2002).



Figura 8. Mucogengivite em paciente jovem. Adaptado de (Harty et al., 2005)

Edema nodular oral “Cobblestoning”

Aparecendo, normalmente, na região da mucosa labial e bucal apresenta como característica um edema nodular granulomatoso que visualmente se traduz numa aparência “em pedras de calçada” originando o nome pelo qual também é designado “Cobblestoning” (Figura 9 e Figura 10) e é, usualmente, encontrado na zona posterior da mucosa bucal. É comum em pacientes com DC no entanto não apresenta uma associação direta com a atividade da DC. Pode afectar as funções normais da cavidade oral pois pode provocar dor. As suas opções de tratamento envolvem esteroides tópicos para casos menos severos e sistémicos para casos mais graves. (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013; Zbar et al., 2012).

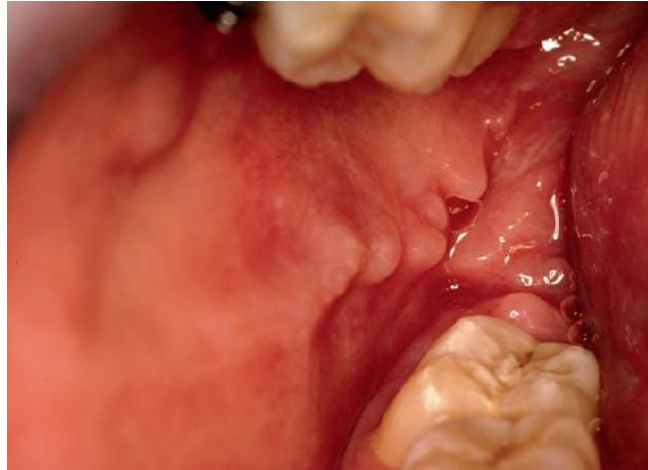


Figura 9. Edema nodular da mucosa oral "Cobblestoning". Adaptado de (Regezi et al., 2013)



Figura 10. Edema nodular na mucosa oral associado à DC. Adaptado de (Padmavathi, Sharma, Astekar, Rajan, & Sowmya, 2014)

Edema Labial

Identifica-se pelo aumento de volume labial, pela sua tumefação (Figura 11 e Figura 12) e por, normalmente, não apresentar sintomatologia dolorosa (Ritter, Kurzai, Mentzel, & Guntinas-Lichius, 2013; Scheper & Brand, 2002; Woo, 2015). Quando associado à DC pode apresentar fissuras verticais. No entanto, esta lesão também não está associada à atividade da doença (Bruscino et al., 2012; Lankarani et al., 2013).

No seu exame histopatológico são observados granulomas não caseosos (Franch et al., 2010).

Manifestações orais da doença de Crohn

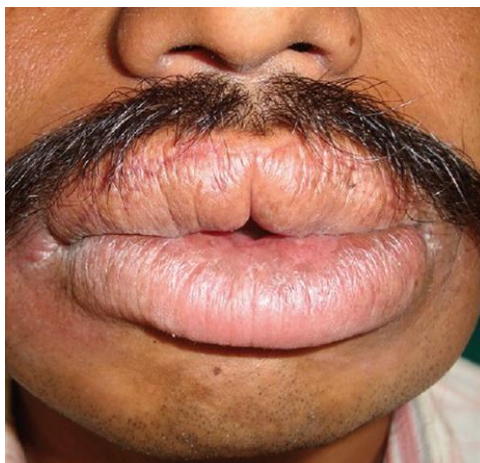


Figura 11. Edema labial associado à DC. Adaptado de (Padmavathi et al., 2014)



Figura 12. Edema do lábio superior e edema gengival. Adaptado de (Galbraith et al., 2005)

2.2. Lesões orais não-específicas da DC:

Estas lesões são mais comuns que as específicas e nesta análise o enfoque será dado à estomatite aftosa e pioestomatite vegetante (Lankarani et al., 2013).

Estomatite aftosa

São lesões comuns da cavidade oral afectando mais de 10% da população mundial, multifactoriais, caracterizadas por lesões simples ou múltiplas na mucosa oral, podendo ser classificadas em três tipos: menor, maior e herpetiforme. Para além do tamanho é também importante o seu tempo de ação na cavidade oral e a formação de cicatrizes de modo a ser possível a sua diferenciação. As menores apresentam-se isoladas e têm um diâmetro inferior a 0,5cm, as maiores apresentam um diâmetro superior às menores e um maior tempo de duração e as herpetiforme de forma recorrente e múltipla (Figura 13) (Costa & Castro, 2013; Fraiha, Bittencourt, & Celestino, 2002; Regezi et al., 2013).



Figura 13. A- Úlcera Aftosa Menor; B- Úlcera Aftosa Maior; C- Úlcera Aftosa Herpetiforme. Adaptado de (Regezi et al., 2013)

São ulcerações redondas com um exsudado fibrinoso central e com um halo avermelhado em redor. Apesar de a estomatite aftosa afectar recorrentemente indivíduos com DC é também frequentemente observada em indivíduos que não apresentam a doença podendo, por isso, ter outras causas (Fatahzadeh et al., 2009), não sendo considerada uma manifestação específica da DC. Outras causas desta manifestação oral podem ser: doença celíaca, vírus da imunodeficiência humana (VIH), doença de Behçet e síndrome de Reiter (Alves, Ramalho, Oliveira, Cavalcanti, & Queiroz, 2008; Lankarani et al., 2013).

Não existe ainda um tratamento adequado para a cura destas lesões. As formas de tratamento são então direccionadas para o alívio dos sintomas e para a cicatrização das úlceras. Este tratamento revela-se importante visto estas lesões afectarem as funções orais do individuo como comer e deglutir e causarem dor (Costa & Castro, 2013). Num estudo sobre a eficácia Infliximab verificou-se que as ulcerações responderam positivamente a um único tratamento com este fármaco (O'Neill & Scully, 2012).

Pioestomatite vegetante

Apresenta-se como sendo uma lesão constituída por várias pústulas de cor amarelada com cerca de 3 mm de diâmetro, não se conhecendo a sua causa. No seu estado inicial a mucosa apresenta-se edematosa, eritematosa e nodular (Figura 14). As zonas mais afectadas da cavidade oral costumam ser a gengiva, o palato, a mucosa labial e bucal, a língua e o pavimento da boca, sendo que estas duas ultimas localizações são as menos frequentes. Apesar da sua possível presença em grande parte da mucosa esta lesão não está associada a dor intensa e em termos de incidência, esta lesão afecta mais os homens do que as mulheres sendo a média das idades mais afetadas aproximadamente os 34 anos. (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013; Regezi et al., 2013).

Esta patologia está normalmente mais associada à CU, sendo considerada rara a sua associação à DC (Lankarani et al., 2013). Para além de associada à CU pode manifestar-se com a DC, colite espástica e diarreia crónica (Regezi et al., 2013).

Este tipo de lesão é diagnosticada não apenas clinicamente mas também histologicamente, sendo que o diagnóstico clínico poderá variar consideravelmente de individuo para individuo (Franch et al., 2010; Lankarani et al., 2013).



Figura 14. Pioestomatite Vegetante. Adaptado de (Regezi et al., 2013)

Lesões não-específicas	Diagnósticos Diferenciais
Pioestomatite Vegetante	<p>Pênfigo, penfigóide, infeções herpéticas (Lankarani et al., 2013).</p> <p>Mais de 25% dos casos não são associados a distúrbios gastro-intestinais (Regezi et al., 2013).</p>
Estomatite Aftosa	<p>Reação de hipersensibilidade, líquen plano, penfigoide de membranas mucosas, pênfigo vulgar (Laskaris, 2006; Regezi et al., 2013).</p>

Table 2. Diagnóstico diferencial da pioestomatite vegetante e da estomatite aftosa.

Outras

Incluem-se como outras manifestações não-específicas orais da DC: quielite angular, linfadenopatia submandibular persistente, abscessos orais recorrentes, eritema escamoso perioral, glossite, redução da salivagem, halitose, doença periodontal, cáries dentárias (Figura 15), disfagia, odinofagia, candidíase, líquen plano e sabor metálico. (Lankarani et al., 2013).



Figura 15. Lesões de cárie em paciente com DC. Adaptado de (Laranjeira et al., 2014)

Brito et al. (2008), observaram uma prevalência bastante mais elevada de cárie dentária em pacientes com DC comparativamente com um grupo controlo. Esta prevalência defendida, por alguns autores, pela dificuldade de absorção do cálcio, pelo aumento da ingestão de açúcares e pela fraca higiene oral quando a DC se encontra ativa (Scheper & Brand, 2002).

	<u>Lesão</u>	<u>Relação com a atividade da DC</u>	<u>Frequência</u>	<u>Opcões de Tratamento</u>
<u>Específicas</u>	Lesões verrugosas/pólipos	Sem associação direta	Comum	Agentes imunossupressores, analgésicos, esteroides tópicos/sistêmicos, 5-ASA e AB
	Edema Nodular Oral	Sem associação direta	Comum	Esteroides tópicos/sistêmicos
	Mucogengivite	Sem associação direta	Comum	Agentes imunossupressores, analgésicos, esteroides tópicos, 5-ASA e AB.
	Outras: edema labial, ulcerações profundas, etc...	Sem associação direta		Esteroides injetáveis, agentes imunossupressores, analgésicos e esteróides tópicos, 5-ASA, etc...
<u>Não-específicas</u>	Estomatite aftosa	Associada com DC ativa	20-30% dos pacientes com DC	Agentes tópicos (lidocaína 2%, dexametasona), AINEs, esteroides sistêmicos.
	Pioestomatite vegetante	Sem associação direta	Rara	Elixires antisépticos, esteroides tópicos e sistêmicos, infliximab.
	Outras: quielite angular, abscessos orais recorrentes, glossite, etc...	Sem associação direta		Elixires, esteroides tópicos suple. vitamínicos, AB, infliximab, etc...

Tabela 3 - Resumo das lesões orais específicas e não-específicas na DC. Adaptado de (Lankarani et al, 2013). AINEs – anti-inflamatórios não esteroides; AB – antibióticos.

Manifestações orais da doença de Crohn

III. CONCLUSÃO

Manifestações orais da doença de Crohn

III. CONCLUSÃO

Com a informação recolhida e devidamente sistematizada, o objectivo deste trabalho foi sensibilizar os médicos dentistas da importância que um rápido reconhecimento das Manifestações Oraís da Doença de Crohn tem para um diagnóstico atempado da Doença de Crohn.

O diagnóstico precoce da DC, ao permitir o controlo da inflamação num estado inicial da doença, contribui para a melhoria da qualidade de vida destes pacientes, particularmente reduzida nos períodos em que ela se reativa, pois permite diminuir o número de remissões da doença e manter o seu controlo, evitando assim complicações e a necessidade de tratamento cirúrgico.

O objectivo da realização desta revisão bibliográfica centra-se na possibilidade de o Médico Dentista ficar sensibilizado e com as ferramentas necessárias para reconhecer as manifestações orais da DC, de modo a elaborar um correto diagnóstico desta doença num trabalho conjunto com os médicos especialistas. É fundamental, pois que o Médico Dentista seja capaz de atuar em interdisciplinaridade e através desta interação viabilizar um diagnóstico precoce, a partir do qual se definirá a estratégia terapêutica mais adequada.

Em suma, é o objectivo desta revisão bibliográfica, Alertar, Informar e Sensibilizar os médicos dentistas para a importância de um diagnóstico precoce da Doença de Crohn a partir das manifestações orais que esta apresenta.

IV. BIBLIOGRAFIA

IV. BIBLIOGRAFIA

Alves, P. M., Ramalho, L. S., Oliveira, R. L., Cavalcanti, A. L., & Queiroz, L. M. G. (2008). Fatores de risco da ulceração aftosa recorrente - uma revisão dos achados atuais. *R. Ci. Méd. Biol.*, 7(1), 76–84.

Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40S, S253–9. doi:10.1016/S1590-8658(08)60534-4

Azevedo, L. F., Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., ... Costa-Pereira, A. (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach y. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. doi:10.1002/pds

Azevedo, M., Carlos, A., Luciane, M., Oba, J., & Damião, A. (2014). Doença inflamatória intestinal. *RBM Revista Brasileira de Medicina*, 71(12), 46–58.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369(9573), 1641–1657. doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590–1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9

Boirivant, M., & Cossu, a. (2012). Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 18(1), 1–15. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01811.x

Brito, F., Barros, F. C. De, Zaltman, C., Carvalho, A. T. P., Carneiro, A. J. de V., Fischer, R. G., ... Figueredo, C. M. da S. (2008). Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 555–560. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x

Manifestações orais da doença de Crohn

- Bruscino, N., Annachelam, M., Galeone, M., Scanfi, F., Maio, V., & Difonzo, E. M. (2012). Lip swelling as initial manifestation of Crohn's disease. *Arch Dis Child*, 97(7).
- Burgos, M. G. P. A., Salviano, F. N., Belo, G. M. S., & Bion, F. M. (2008). Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 23(3), 184–189. Retrieved from <http://www.healthmetrix.com.br/repositorio/70d835d844bb809d6cfbff275cf0eec6.pdf>
- Cheifetz, A. S. (2013). Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 309(20), 2150–58.
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral manifestations of a systemic disease. *American Family Physician*, 82(11), 1381–1388. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683028>
- Costa, G. B. F., & Castro, J. F. L. (2013). Etiologia e tratamento da estomatite aftosa recorrente - revisão de literatura, 46(1), 1–7.
- Fatahzadeh, M., Schwartz, R. A., Kapila, R., & Rochford, C. (2009). Orofacial Crohn's Disease : An Oral Enigma. *Acta Dermatovenerol Croat*, 17(4), 289–300.
- Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A. R., Oliveira, F. A., Curi, R., & Martins, F. S. (2014). The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases. *Journal of Immunology Research*, 689492.
- Fraiha, P. M., Bittencourt, P. G., & Celestino, L. R. (2002). Estomatite Aftosa Recorrente - Revisão bibliográfica, 68(4), 571–578.
- Franch, A. M., Soriano, Y. J., & Pérez, M. G. S. (2010). Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2(4), 191–5.
- Galbraith, S. S., Drolet, B. A., Kugathasan, S., Paller, A. S., & Esterly, N. B. (2005). Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*, 116(3), e439–e444.

- Grössner-Schreiber, B., Fetter, T., Hedderich, J., Kocher, T., Schreiber, S., & Jepsen, S. (2006). Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(7), 478–484. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00942.x
- Harty, S., Fleming, P., Rowland, M., Crushell, E., Mcdermott, M., Drumm, B., & Bourke, B. (2005). A Prospective Study of the Oral Manifestations of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(9), 886–891. doi:10.1016/S1542-3565(05)00424-6
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(46), 8571–9. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8571
- Laranjeira, N., Valido, S., Coutinho, R., Fonseca, J., & Leitão, J. (2014). Manifestações Oraís da Doença de Crohn - Artigo de revisão. *Maxillaris*, 54, 58–65. Retrieved from http://www.researchgate.net/publication/265601853_Manifestaes_Orais_da_Doena_de_Crohn_-_Artigo_de_reviso
- Laranjeira, N., Valido, S., Meira, T., Fonseca, J., & Freitas, J. (2015). Manifestações oraís em doentes com doença inflamatória intestinal . Estudo piloto Oral disorders in patients with Inflammatory Bowel Disease . A pilot study. *Colóqios Garcia Da Orta*, 2, 1–5.
- Laskaris, G. (2006). *Pocket Atlas of Oral Diseases*. (Thieme, Ed.) *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2ª Edição., Vol. 57). doi:10.1016/S0278-2391(99)90705-X
- Lourenço, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico, M. M. S. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(2), 204–207.
- Magro, F., Correia, L., Lago, P., Macedo, G., Peixe, P., Portela, F., ... Isabel, A. (2012). Decisões clínicas na doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 19(2), 71–88.

Manifestações orais da doença de Crohn

- O'Neill, I. D., & Scully, C. (2012). Biologics in oral medicine: oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*, *18*(7), 633–638. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01918.x
- Ojha, J., Cohen, D. M., Islam, N. M., Stewart, C. M., Katz, J., & Bhattacharyya, I. (2007). Gingival Involvement in Crohn Disease. *The Journal of the American Dental Association*, *138*(12), 1574–1581. doi:10.14219/jada.archive.2007.0106
- Padmavathi, B. N., Sharma, S., Astekar, M., Rajan, Y., & Sowmya, G. V. (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, *18*(4), 139–142.
- Paradowska, A. (2008). Oral mucosa at Crohn's disease. *Gastroenterologia Polska*, *15*(5), 309–311.
- Parkes, M., & Jewell, D. P. (2001). Review Article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, *15*, 563–573.
- Pittock, S., Drumm, B., Fleming, P., McDermott, M., Imrie, C., Flint, S., & Bourke, B. (2001). The oral cavity in Crohn's disease. *The Journal of Pediatrics*, *138*(5), 767–771. doi:10.1067/mpd.2001.113008
- Portela, F. (2009). Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia*, *16*(2), 52–55. Retrieved from http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782009000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2013). *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. (E. Editora, Ed.) (6^a edição.).
- Ritter, J., Kurzai, M., Mentzel, H. J., & Guntinas-Lichius, O. (2013). Lip edema of unknown origin and gingival hyperplasia in an 11-year-old boy. *Laryngorhinologie*, *92*(5), 341–3.
- Rothfuss, K. S., Stange, E. F., & Herrlinger, K. R. (2006). Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *12*(30), 4819–4831.

- Scheper, H. J., & Brand, H. S. (2002). Oral aspects of Crohn ' s disease. *International Dental Journal*, 52, 163–172.
- Shaffer, V. O., & Wexner, S. D. (2013). Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*, 398, 13–27.
- Souza, M. M. De, Barbosa, D. A., Espinosa, M., & Belasco, A. (2011). Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal *. *Acta Paulina Enfermagem*, 24(4), 479–484.
- Trikudanathan, G., Venkatesh, P. G. K., & Navaneethan, U. (2012). Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*, 72(18), 2333–2349. doi:10.2165/11638120-000000000-00000
- Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., ... Lindsay, J. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 63–101. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.009
- Woo, V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*, 2015, 830472.
- Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2012). Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(2), 135–42. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.001
- Zhang, Y., & Li, Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99.