

Isabel Cristina Da Silva Millan

Manifestações Orais da Doença de Crohn

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2017

Isabel Cristina Da Silva Millan

Manifestações Orais da Doença de Crohn

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto-2017

Isabel Cristina Da Silva Millan

Manifestações Oraís da Doença de Crohn

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau

de Mestre em Medicina Dentaria

Agradecimentos

À minha família, especialmente Papá, Mamá e irmão por todo os esforços que fizeram, por ser o meu maior apoio e fortaleza.

À professora Doutora Sandra Soares por aceitar orientar o meu trabalho pela disponibilidade e simpatia.

À Renata, Monica, Kallyne e Johanna pelos momentos passados e todo ânimo que me deram, são as melhores.

Resumo:

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de etiologia complexa, envolvendo fatores ambientais, genéticos e imunológicos. A DC apresenta um quadro clínico complexo que inclui alterações intestinais e extra-intestinais e, entre estas últimas, estão as manifestações orais que são classificadas em lesões específicas e não específicas. Estas lesões são variadas incluindo úlceras, hiperplasia gengival, aftas, entre outras e afetam essencialmente a mucosa, gengiva, lábios, área vestibular e retromolar. As lesões orais podem não ser derivadas da própria patologia mas, também, do uso prolongado de fármacos por estes pacientes e pela sua deficiente absorção de nutrientes. Por estas razões, o paciente com DC necessita de uma atenção própria do médico dentista, especialmente durante os períodos de exacerbação da doença. A terapia farmacológica da DC inclui imunossupressores, corticosteróides, e aminossalicilatos, que são utilizados para o controlo dos sintomas intestinais, o que, regra geral, é também suficiente para o tratamento das manifestações orais.

Palavras Chave: Doença de Crohn, Doença Inflamatória Intestinal, Granulomatose Orofacial, Lesões Orais e Doença Crônica, Terapêutica na Doença de Crohn.

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic disease of complex etiology, involving environmental, genetic and immunological factors. CD presents a complex clinical picture that includes intestinal and extra-intestinal manifestations, and these last ones include oral manifestations that are classified into specific and non-specific lesions. The oral lesions are several including ulcers, gingival hyperplasia, aphtha's, between others affecting mainly the mucosa, gingiva, lips, vestibular and retromolar areas. Other oral lesions are those caused by the prolonged use of drugs by this patients and nutrients malabsorption. For these reasons the patient with CD needs more attention from the medical dentist, especially during periods of exacerbation of the disease. Pharmacological therapy of Crohn Disease includes immunosuppressant's, corticosteroids and aminosalicylates, which are used to control intestinal symptoms and also are generally sufficient for the treatment of oral manifestations.

KeyWords: Crohn`s Disease, Inflammatory Bowel Disease, Orofacial Granulomatosis, Oral Lesions and Chronic Disease, Therapeutic in Crohn`s Disease.

Índice

Resumo:	I
Abstract	II
Abreviaturas	V
1. Introdução	1
1.1 Metodologia	2
2. Doença inflamatória Intestinal	2
3. Doença de Crohn	2
3.1 Diagnóstico	3
3.2 Quadro Clínico	3
3.2.1 Manifestações Intestinais:	4
3.2.2 Manifestações Extraintestinais	4
3.3 Tratamento Sistêmico	5
4. Manifestações Oraís da Doença de Crohn	7
4.1 Lesões Específicas	8
4.2 Lesões Não específicas:	9
5. Outras Manifestações Oraís	9
5.1 Manifestações Oraís da Terapia Farmacológica	10
5.2 Alterações da Saliva e Glândulas Salivares	10
5.3 Manifestações Oraís Associadas a Deficiências Nutricionais	11
5.4 Alterações da Língua	11
5.5 Doença Periodontal e DC	11
5.6 Alterações biométricas em pacientes com DC	12
6. Granulomatose Orofacial	12
7. Tratamento de manifestações orais em pacientes com DC	13
8. Discussão	14
9. Conclusões	15

10. Bibliografia	16
11. ANEXO I.....	21

Abreviaturas

CU: Colite Ulcerativa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DP: Doença Periodontal

EAR: Estomatite Aftosa Recorrente

GOR: Granulomatose Orofacial

IL-1 β : interleucina 1 β

Il-6: interleucina 6

TNF- α : Fator tumoral de necrose α

1. Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença complexa, na qual a interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos provocam a inflamação crónica do trato intestinal (Dutta et al., 2016); a DII é classificada em Colite Ulcerativa (CU) e Doença de Crohn (DC). O término DC transformou-se uma entidade médica oficial em 1932, após o Dr Burril B Crohn e colegas descreveram uma entidade patológica e crónica como “ileíte regional” (citado em: Padmavathi et al., 2014). A DC é uma doença caracterizada por uma inflamação granulomatosa de evolução crónica que afeta desde a cavidade oral até ao reto e que pode ter manifestações intestinais e manifestações extraintestinais.

As lesões orais manifestadas por estes pacientes podem ser bastante incómodas, persistentes e de difícil tratamento. Por tudo isto, considera-se importante o estudo das mesmas, as características e terapêuticas. As manifestações podem ser mais severas nas diferentes fases da doença e podem ir desde estomatite aftosa recorrente, pioderma gangrenoso, mucogengivite, hiperplasia da mucosa, queilite granulomatosa, ulcerações lineares e profundas até edema da face (Muhvic-Urek M et al., 2016). O tratamento destas lesões não é específico e passa inicialmente pelo controlo da doença em geral, sendo, em alguns casos necessária a utilização de medicação tópica e/ou sistémica para alívio da sintomatologia. Em determinados pacientes as manifestações orais podem ser os primeiros sintomas da doença, logo, um conhecimento claro dos sinais e sintomas pode contribuir para um diagnóstico precoce desta doença.

Assim, este estudo tem como objetivo aprofundar os conhecimentos do médico dentista para assim identificar e descrever as manifestações e alterações provocadas pela DC na cavidade oral, fazer uma breve abordagem dos tratamentos indicados e descrever as considerações terapêuticas dentro da consulta de medicina dentária para proporcionar, assim, um melhor atendimento do paciente. Um tratamento eficaz melhorará não só a saúde oral, mas também a qualidade de vida do paciente.

1.1 Metodologia

A metodologia utilizada para realizar este trabalho foi a pesquisa bibliográfica, que assentou na base de dados PubMed introduzindo e combinando as seguintes palavras-chave: “**Inflammatory bowel disease**”, “**Crohn’s Disease**”, “**Oral manifestations**”, para a seleção dos artigos definiram-se os seguintes critérios de inclusão: limite temporal de 2010 a 2016, idioma inglês e, a relevância do resumo para o tema e acesso integral aos artigos. Um total de 44 artigos foram incluídos nesta revisão bibliográfica.

2. Doença inflamatória Intestinal

A DII é uma patologia em que o revestimento interno do trato gastrointestinal sofre uma inflamação causando úlceras e sangramento. A DII inclui duas patologias conhecidas como DC que afeta todo o trato gastrointestinal e a CU, que afeta, principalmente o cólon. Segundo Lankarani (2013) são doenças inflamatórias crônicas com envolvimento primário do intestino (Anexo I- Fig. 1A e B). Estas duas condições são caracterizadas por remissão e exacerbação de sintomas gastrointestinais e uma variedade de manifestações extraintestinais. Durante os períodos em que a doença não se manifesta os pacientes podem levar uma vida relativamente normal (Laranjeira et al., 2015).

3. Doença de Crohn

A DC é um processo inflamatório crônico de natureza transmural, persistente ou recidivante, comprometendo a mucosa, a parede intestinal, o mesentério e os gânglios linfáticos. Pode ocorrer, de forma descontínua, em qualquer região do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus e, frequentemente, resulta em estenoses, úlceras e/ou fístulas (Anexo I- Fig. 1. B). A DC é um transtorno com uma base etiológica complexa, cuja causa exata é desconhecida, estando diferentes fatores relacionados com esta patologia, entre eles genéticos e ambientais; os genes identificados sofrem uma mutação que afeta o mecanismo de defesa e resposta imunológica frente a bactérias. É citado em Rosen et al., que existe uma variação de 150 tipos de genes que aumentam o risco da DII; os fatores ambientais associados a esta patologia incluem o tabagismo, a terapia contraceptiva e a dieta. A teoria mais aceita há algumas décadas é que a interação de fatores genéticos, microbianos, imunológicos, ambientais e psicossociais num

indivíduo geneticamente suscetível induzem esta doença (Salek, et al., 2014; Smith, M 2014, Rosen et al., 2015).

A incidência da DC é diferente dependendo da região, sendo o Reino Unido, América do Norte e o norte da Europa as áreas de maior incidência. Um estudo dinamarquês demonstrou que a taxa de incidência aumentou de 3.3 a 4.1 em 1992 por 100.000 pessoas. A prevalência da DC em regiões industrializadas como o Canadá e Norte da Europa é mais elevada do que nos países subdesenvolvidos; na Europa varia de menos de 10 a 150 indivíduos por 100.000 habitantes. A DC é mais comum em mulheres e a idade média do diagnóstico ocorre em torno dos 30 anos. Atualmente a incidência da doença aumenta em nações orientais, possivelmente devido a alterações ambientais. No Ocidente é mais comum em mulheres e no Oriente são mais os homens diagnosticados (Hovde Ø et al., 2012; Pereira S, Munerato 2015; Padmavathi, B et al., 2014).

3.1 Diagnóstico

O diagnóstico da DC baseia-se numa combinação de sintomas clínicos, resultados dos testes de laboratório e dados dos teste imagiológicos. Para diagnosticar de forma correta a DC devem realizar-se as análises seguintes:

- Exames laboratoriais: exame de fezes, hemograma, hemossedimentação, frações proteicas, transaminases, fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase, função pancreática, níveis de ferro e zinco séricos, cálcio e magnésio.
- Exame Radiológico: endoscopia digestiva, colonoscopia, gastroscopia endorectal o que permite a visualização direta do intestino.
- Exame anatomopatológico: biópsia e amostragem para análise da mucosa do cólon (Mays, J et al., 2012; Clark-Snustad, Lee 2016).

3.2 Quadro Clínico

Apesar da etiologia complexa, pensa-se que a DC pode ter inicio numa infeção bacteriana ou viral que ativa persistentemente o sistema imunitário, causando a inflamação que leva ao quadro clinico da doença. Como foi referido antes, a doença passa

por períodos de agudização e remissão, podendo as manifestações clínicas ser divididas em intestinais e extraintestinais. (Rosen et., al) As manifestações orais da DC serão abordadas mais a frente.

3.2.1 Manifestações Intestinais

As manifestações intestinais são principalmente dor abdominal, diarreia que pode ser sanguinolenta, alguns pacientes podem apresentar perda de peso aguda ou crônica, deficiências na absorção de nutrientes, abscessos e fistulas na região perianal, fistulas que comunicam o intestino com outros órgãos e estenoses (Kammermeier J, et al., 2016).

3.2.2 Manifestações Extraintestinais

As manifestações extraintestinais da DC são bastante frequentes. Muitas relacionam-se com exacerbações da doença, cedendo quando a doença entra num período de remissão; as manifestações extraintestinais incluem:

Manifestações Muco-cutâneas:

- Eritema nodoso: nódulos sob a pele de 1-5 centímetros, de cor vermelha ou roxa e normalmente as lesões não mostram supuração, ulceração ou cicatrizes, são nódulos dolorosos distribuídos ao longo das pernas.
- Pioderma gangrenoso: são lesões com forma de pápulas ou pústulas eritematosas únicas ou múltiplas; a necrose subsequente da derme leva ao desenvolvimento de ulcerações e podem ocorrer em qualquer parte do corpo. O diagnóstico é baseado na apresentação clínica (Z. Pellicer et al., 2012).

Manifestações Oculares

- Episclerite: Pode ser indolor, apresentando-se simplesmente com esclerose e hiperemia de conjuntiva.
- Uveíte: Inflamação ocular, fotofobia, visão turva e dor cabeça (Stephan R. V et al., 2015).

Manifestações Ósseas e Articulares:

- Osteoporose: ossos com menor resistência, aumento do risco de fraturas.
- Artrite periférica: dor e inchaço nas articulações (joelhos, pulsos).
- Espondilite anquilosante: lombalgia e rigidez.
- Sacroileíte: é mais frequente, mas com poucos sintomas (Stephan R. V et al., 2015).

Manifestações Hepáticas e Biliares:

Até 50% dos pacientes com DII são afetados por manifestações hepatobiliares e as doenças mais comuns são: fígado gordo, hepatite granulomatosa, doença auto-imune do fígado e pâncreas, colestase, cálculos biliares, colangite esclerosante (Stephan R. V et al., 2015).

Manifestações Secundárias de Má Absorção e Desnutrição.

- Zinco: Acrodermatite enteropática, alopecia, diarreia, glossite.
- Vitamina A: hiperqueratose folicular nas extremidades.
- Vitamina E: dermatite seborreica e edema.
- Vitamina K: hemorragia, hematomas e petéquias na pele.
- Ferro: A deficiência de ferro causa unhas frágeis, língua dolorosa e lisa e alopecia difusa (Z. Pellicer et al., 2012).

3.3 Tratamento Sistêmico

O tratamento da DC é individualizado, sintomático e dirigido à melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O objetivo do tratamento é a manutenção da remissão e prevenção de recidivas e/ou complicações. Os fatores a ter em conta para escolher o tipo de tratamento são: a localização da doença, a idade do paciente e a resposta imune. O tratamento consiste em controlo de dieta, terapia farmacológica e tratamento cirúrgico. Os pacientes com DC têm particular risco de ter problemas de nutrição ou má absorção e podem desenvolver uma variedade de deficiências nutricionais, por isso é considerado como tratamento inicial o controlo da dieta. Dietas de baixa fibra e/ou baixa

concentração de lactose ajudam a reduzir os sintomas clínicos de obstrução intestinal na DC. Dentro do tratamento cirúrgico existem intervenções de emergência que são indicadas quando existem hemorragias graves e perfuração intestinal; ou intervenções por manifestações crônicas como doença perianal, fistulas, estenoses onde se realizaram procedimentos como drenagem dos abscessos, fistulotomia ou ileostomia (Kammermeier et al., 2016; Muhvić-Urek et al., 2016).

A terapia farmacológica da DC compreende:

- Os Corticosteroides: são utilizados para tratar os sintomas da doença de moderados a grave, têm ações anti-inflamatórias e imunossupressoras diretas que controlam rapidamente os sintomas. Podem ser utilizados sozinhos ou em combinação, com uma formulação adequada de mesalazina, (ácido 5-aminosalicílico) ou algum imunossupressor, para induzir a remissão. Os corticosteróides mais utilizados são: prednisona, metilprednisolona, budesonida, hidrocortisona e prednisolona. Eles podem ser tomados por via oral ou por via retal.
- Os Aminossalicilatos: exercem um efeito anti-inflamatório tópico sobre a mucosa intestinal, controlando os sintomas que vão de ligeiro a moderado, os aminossalicilatos mais utilizados são a sulfassalazina, mesalazina e a balsalazida. Eles atuam sobre as células epiteliais por uma variedade de mecanismos de libertação moderada de mediadores lipídicos, citocinas e espécies reativas de oxigênio. Estes fármacos podem ser utilizadas em combinação com esteróides para induzir e manter a remissão; estão disponíveis como preparações orais e retais. Os efeitos adversos são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia e dor de cabeça (Rosen et al., 2015; Muhvić-Urek et al., 2016).
- Imunossupressores: mercaptopurina, metotrexato, tacrolimus, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e micofenolato são imunossupressores usados em pacientes que não respondem aos esteróides. Eles são usados para induzir e manter a remissão. Os efeitos secundários mais frequentes ocorrem no período de 2-3 semanas após o início do tratamento e rapidamente cessam; estes incluem sintomas gripais, náuseas e diarreia.

- Antibióticos: utilizados em doentes com doença perianal (abcessos ou fístulas), os antibióticos que são sugeridos são o metronidazol e a ciprofloxacina (Kammermeier J, et al., 2015).
- Anti-TNF- α : Os anticorpos contra o fator de necrose tumoral são substâncias que suprimem a resposta imune medida por esta citocina. Os pacientes que utilizam bloqueadores de TNF- α correm maior risco de desenvolver infecções oportunistas que ameaçam a vida, psoríase, cancro ou linfoma. Este tratamento é recomendado para induzir e manter a remissão em crianças e não só com doença refratária a esteróides, e é também utilizado por alguns clínicos como terapia de indução primária na doença perianal ativa (Kammermeier J, et al., 2015; Leitner GC et al., 2016).

4. Manifestações Oraís da Doença de Crohn

As manifestações orais da DC podem ser produto da própria doença, da terapia farmacológica ou resultado das deficiências nutricionais que sofre o paciente. As patologias orais têm uma prevalência que vai desde 0.5% até 80% (Docktor et al., 2012), e incluem uma variedade de lesões onde as áreas mais afetadas são: a mucosa, gengiva, lábios, área vestibular e área retromolar. As lesões presentes na cavidade oral incluem “*oral cobblestoning*” (mucosa com aspecto de pedra da calçada), úlceras lineares profundas, hiperplasia gengival, aftas orais, queilite angular, eritema perioral, entre outras (Padmavathi et al., 2014).

Segundo Katsanos e colegas (2015), podem mesmo ser o primeiro sinal da DC e podem ser classificadas em muito específicas, altamente específicas e não específicas. Outros autores como Muhvic-Urek M e colegas (2016) sugerem que estas só são classificadas como lesões específicas com presença de granulomas e lesões não específicas que podem aparecer simultaneamente com as lesões intestinais ou antes das lesões intestinais.

Como a DC envolve inflamação crónica do tecido mucoso têm um risco aumentado para cancro oral. Os pacientes com DC devem fazer regularmente exames com biópsia de lesões suspeitas ou não-cicatrizantes, juntamente com os cuidados dentários de rotina

(Mays, et al., 2012). As lesões orais podem chegar a ser muito dolorosas e prejudicar a função oral do paciente, além disso podem afetar o estado psicológico do paciente causando problemas na rotina normal (Woo, 2015).

4.1 Lesões Específicas

As lesões específicas são raras e em alguns casos precedem as lesões gastrointestinais; histopatologicamente destacam-se alterações granulomatosas com a presença de pequenos granulomas constituídos por células gigantes multinucleadas. Estas manifestações incluem a mucosa oral com aparência de "pedras da calçada", hiperplasia gengival com aparência granular, inchaço dos lábios acompanhado por fissuras verticais e ulcerações lineares profundas; estas lesões não aparecem de forma frequente. As lesões específicas mais comuns são:

4.1.1 Mucosa oral com aspeto de pedras da calçada ou “*Oral Cobblestoning*”: São lesões na mucosa em forma de cubo com aspecto de pedras da calçada ou paralelepípedos. A mucosa oral é semelhante à mucosa do intestino e clinicamente é possível observar na zona posterior da bochecha pregas mucosas com epitélio normal (Anexo I- Fig. 2). As lesões são firmes à palpação, dolorosas e podem interferir com a fala e mastigação do paciente; estas lesões consideram-se patognomônicas da DC (Lankarani et al., 2013).

4.1.2 Úlceras profundas e lineares: As úlceras profundas e lineares são dolorosas, ocorrem frequentemente na profundidade do vestíbulos e podem ser cercadas por margens hiperplásicas. A fibrose secundária pode provocar marcas de tecido, pólipos ou nódulos (Anexo I- Fig. 3) (Antunes et al., 2015).

4.1.3 Mucogengivite: A gengiva pode tornar-se edematosa, granular e hiperplásica na DC com ou sem ulceração. Toda a gengiva até a linha mucogengival pode estar envolvida. Como com outras lesões específicas da cavidade oral, esta lesão não tem associação com a atividade da DC intestinal (citado em Lankarani KB et al., 2013).

4.1.4 Quielite Granulomatosa: É uma condição pouco comum e a área maioritariamente afetada é o lábio. Histopatologicamente existe uma infiltração

inflamatória com formação de granulomas epitelióides de células gigantes. O primeiro sintoma é um inchaço súbito do lábio, que desaparece com o passar dos dias; a fase crônica é caracterizada por edema e inchaço permanente dos lábios (Anexo I- Fig. 4) (cite in: K. H. Katsanos et al., 2015).

4.2 Lesões Não específicas

4.2.1 Estomatite Aftosa Recorrente (EAR): a EAR é uma condição comum que afeta a mucosa não-mastigatória, mucosa das bochechas, lábios, a parte lateral e ventral da língua, gengiva, e, ocasionalmente, o palato mole. A etiologia é desconhecida, há fortes evidências de que os distúrbios da resposta imune, fatores ambientais, hereditários e deficiências vitamínicas estejam envolvidos (R.Z. Cui et al., 2016). Os sintomas descritos pelos pacientes são: dor, sensação de queimação ou formigamento; a mucosa pode parecer normal, ou pode haver máculas eritematosas em locais onde futuramente apareceram as úlceras. Clinicamente observamos uma lesão rodada ou ovoide, com aparência ulcerada, de tamanho variável, com conteúdo líquido, bordos vermelhos e com o interior da lesão de cor branco (Anexo I- Fig. 5) (Dedic A. et al., 2015).

4.2.2 Pioestomatite Vegetante: É uma patologia inflamatória rara de etiologia desconhecida, com maior incidência em grupos entre os 20 e 59 anos sendo mais observada em homens que em mulheres. Considera-se um marcador de DII. Clinicamente é caracterizada por apresentar múltiplas pústulas sobre uma base eritematosa. As pústulas tem aparência necrótica, atingindo a mucosa labial e bucal, palato duro e mole (Anexo I- Fig. 6). As áreas raramente afetadas são a língua e o soalho bucal e a mucosa bucal e labial observam-se edematosas. Histopatologicamente existe um infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos e eosinófilos, formando microabscessos dentro da epiderme, hiperplasia epidermal e acantose ocasional. O diagnóstico diferencial desta patologia é o pênfigo vulgar e o pênfigo vegetante (Nico et al., 2012; Seade Atarbashi-Moghadam et al., 2016).

5. Outras Manifestações Oraís

O quadro clínico da DC é complexo e além das manifestações já mencionadas o paciente pode apresentar diferentes lesões orais associadas também a deficiências

nutricionais, terapia farmacológica, alterações salivares, entre outros, fazendo com que a condição de saúde oral e geral do paciente esteja comprometida.

5.1 Manifestações Oraís da Terapia Farmacológica

As manifestações orais resultantes da terapia farmacológica dependem principalmente da dose e do tempo de utilização do fármaco; os aminossalicilatos especialmente a sulfassalazina causam líquen plano e sabor metálico na boca e a mesalazina tem efeitos secundários hematológicos, tais como leucopenia, trombocitopenia e anemia aplásica que podem causar alterações na cavidade oral. Os corticosteróides apesar de ter alta eficiência em manter a remissão do paciente, foram declarados inadequados para utilização a longo prazo, pela grande quantidade de efeitos secundários e os efeitos ocorrem como resultado de doses suprafisiológicas. Os pacientes que receberam corticosteróides com tiopurina têm maior risco de ter Herpes simples e osteoporose, que pode afetar a mandíbula (Katsanos et al., 2015).

Os efeitos adversos das tiopurinas na cavidade oral são principalmente agesia, hipogesia, disgesia e lesões aftosas. As complicações causadas por metotrexato são: úlceras, estomatite ulcerosa e mucosite. Os inibidores de cálcio como a ciclosporina e o tacrolimus causam hiperplasia gengival, hipertrofia das papilas filiformes da língua, candidíase, carcinoma de células escamosas e linfoma não Hodgkin (Muhvic et al., 2016).

5.2 Alterações da Saliva e Glândulas Salivares

As alterações das glândulas salivares são causadas por uma inflamação granulomatosa dentro dos ductos das glândulas salivares menores que geralmente podem causar infecção (Katsanos et al., 2015). Em algumas investigações foram encontradas alterações na saliva em pacientes com DII e níveis aumentados das citocinas pró-inflamatórias especialmente em doentes com doença ativa. Foi citado pelo Lira-Junior e colegas um estudo onde os resultados descrevem um aumento dos níveis salivares de IL-6, IL-1 β , e TNF- α em pacientes com DC ativa (Lira-Junior R. et al., 2016).

5.3 Manifestações Oraís Associadas a Deficiências Nutricionais

As manifestações orais que são causadas por deficiências na absorção essencial de vitaminas e nutrientes, tais como o zinco, vitamina B12, potássio, cálcio, magnésio, vitamina A, vitamina C e outros, podem causar dermatite peri-orofacial com eritema, erosão do esmalte, boca seca e placas descamadas que podem evoluir em lesões erosivas ou vesicular tipo bolha. A deficiência de ferro provoca estomatite angular e despilação dolorosa da língua (Pereira, Munerato 2015).

5.4 Alterações da Língua

Na DC existem casos em que as lesões não neoplásicas aparecem na língua e também são descritas úlceras na língua e alterações da percepção do paladar como disgesia metálica. As alterações do paladar podem estar relacionadas com os hábitos alimentares, a actividade da doença ou com a terapia com metronidazol (citado em: Katsanos et al., 2015).

5.5 Doença Periodontal e DC

A Doença periodontal (DP) é uma doença crónica que compreende duas entidades, gengivite e periodontite; a patogénese da DP é semelhante à da DII. Na DP existe uma complexa interação entre o periodonto e a resposta inflamatória do hospedeiro, influenciada tanto por fatores genéticos e ambientais. Os componentes bacterianos tais como lipopolissacarídeos, peptidoglicano e proteases, induzem uma resposta inflamatória, em células inflamatórias e em células residentes. Esta resposta inflamatória do hospedeiro é mediada primariamente por neutrófilos, monócitos / macrófagos e linfócitos T e B, tem como resultado a produção de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas, que contribuem para a degradação do tecido e a reabsorção óssea (Lira-Junior et al., 2016). As características patogénicas da DP e da DC são similares: ambas as doenças parecem ter uma resposta inflamatória excessiva com o aumento da produção de radicais livres. Em dois estudos citados por Johannsen e colegas estes demonstraram que existe uma maior prevalência de DP em pacientes com DC do que a população em geral; há uma perda de inserção óssea e uma maior quantidade de bolsas periodontais (Johannsen A. et al., 2015).

5.6 Alterações biométricas em pacientes com DC

As diferentes manifestações orais da DC afetam a área orofacial; as lesões peri-oral em especial o edema labial pode causar deformação facial. Estas deformações foram quantificados num estudo feito por Adegun e colegas (2014), em que foram selecionados 13 pacientes que apresentaram manifestações orais antes de ser diagnosticados com DC. Estes pacientes foram avaliados em diferentes fases da doença e a metodologia utilizada para este estudo foi a comparação de imagens obtidas por um scanner biométrico 3D, sendo a primeira imagem obtida num período de remissão e a segunda num período de exacerbação. O resultado deste estudo determinou alterações como aumento do tamanho dos lábios, área perinasal e perioral, inchaço desde a margem infraorbital até as bochechas e aumento do tamanho do lábio inferior. Todas estas alterações causam uma assimetria facial e são diferentes em cada paciente (Adegun et al., 2014).

6. Granulomatose Orofacial

O termo granulomatose orofacial (GOF) foi utilizado pela primeira vez em 1985 para descrever diferentes entidades responsáveis pela inflamação orofacial e granulomatosa, sem evidência de doença sistémica (citado em: R. Miest et al., 2016). A etiologia e patogénese não é clara e diferentes teorias sugerem que fatores genéticos, infeções e reações alérgicas estão associadas com este transtorno inflamatório. A DC pode aparecer associada ao GOF e existem mesmo alguns autores que consideram esta última como uma lesão específica da DC, devido às semelhanças histológicas (Kim et al., 2010). A GOF é caracterizada principalmente por lesões orais como: edema labial e facial, queilite angular, marcas sobre a mucosa, gengivite generalizada, erosões, eritemas, hipertrofia da mucosa oral e úlceras com microabscessos que estão localizados normalmente no margem gengival ou palato mole (Adegun et al., 2013). A GOF tem sido associada com reações alérgicas e diferentes patologias tais como: sarcoidose, angioedema, amiloidose, lepra, tuberculose, infeções fúngicas e anafilaxia (Citado em: Jennings et al., 2014; citado em: Gale G, et al., 2014).

A relação existente entre a DC e GOF é incerta e de acordo com Lazzareni e colegas os dois transtornos apresentem as mesmas características histopatológicas onde é observada a presença de células gigantes multinucleadas. A GOF é considerada uma

doença, quando não existe doença sistémica subjacente. Segundo Gale e colegas estão envolvidos diferentes tipos de células do sistema imunológico em pacientes com GOF e com DC e as células T desempenham um papel importante na patogénese de ambas condições. Muitos pacientes com DC apresentam GOF mas pacientes com GOF nem sempre tem DC (Gale et al., 2014; Lazzerini et al., 2014).

O tratamento para controlar os sintomas da GOF é variado e as opções passam pelo controlo da dieta, onde a remoção de alguns elementos pode ser eficaz, terapia tópica e inibidores da calcineurina para controlar os sintomas leves. Os corticosteróides tópicos ou intralesionais são utilizados para lesões mais graves. Colutórios, sprays de 5-ASA e unguentos podem ser utilizados, para o tratamento de outras manifestações orais como hiperplasia gengival e a gengivectomia pode ser indicada no caso de DP (Harikishan et al., 2012; Jennings et al., 2014; R. Miest et al., 2016).

7. Tratamento de manifestações orais em pacientes com DC.

O objetivo do tratamento destas lesões é reduzir a dor, acelerar a cicatrização de feridas e prevenir infecções secundárias; a escolha do tratamento depende da etiologia e gravidade das lesões. As lesões da cavidade oral, associadas à DC geralmente desaparecem com o tratamento dos sintomas intestinais do paciente. Quando as lesões são dolorosas e não desaparecem com o tratamento sistémico, são indicados colutórios, unguentos, elixires combinados com esteróides sistémicos e tratamentos tópicos. Estes incluem esteróides (tópicos ou intralesionais), tacrolimus tópico, colutorios bucais de 5-ASA e anestésicos tópicos (Muvic-Urek et al., 2016).

Para o tratamento da piostomatite vegetante usam-se lavagens e o controlo de sintomas intestinais. A queilite angular e úlceras respondem ao uso de hidrocortisona a 1% e suplementos vitamínicos. Há outros tratamentos não farmacológicos, tais como terapia de ozono e de laser que podem ser utilizados para aliviar a dor e a velocidade de cura de ferimentos. No caso de ferimentos com etiologia fúngica tais como candidíase as opções de tratamento são antifúngicos tópicos como: anfotericina B, miconazol, fluconazol, Ketoconazol e clotrimazol (Harikishan et al., 2012; Muvic-Urek et al., 2016). O tratamento cirúrgico de manifestações orais da DC inclui a remoção de fístulas e abscessos

de drenagem, a cirurgia gengival, no caso de hiperplasia gengival com composto de tratamento periodontal. As grandes cirurgias também são indicadas para o tratamento de assimetria facial (Katsanos et al., 2015).

8. Discussão

A DC é caracterizada por ser uma doença inflamatória crônica com manifestações ao nível intestinal e extra-intestinal; As manifestações orais têm uma prevalência que vai desde 0,5% até 80% (Docktor et al., 2012). Segundo Katsanos e colegas podem ser o primeiro sinal de doença, embora não necessariamente relacionadas com a actividade intestinal (Padmavathi et., 2014).

O paciente com DC têm um aumento generalizado de citocinas pró-inflamatórias tanto ao nível oral como intestinal (Johannsen A. et al., 2015). Os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias interfere na função salivar e não só o que têm como consequência o aumento do risco de DP, cárie e reabsorção óssea que pode significar em fractura da mandíbula (Lira-Junior et al., 2016). O paciente apresenta alterações faciais, juntamente com os outros sintomas e isto pode causar alterações psicológicas, sendo importante saber que as alterações psicológicas não estão relacionadas diretamente com a doença, mas mais sim com a natureza crônica da mesma. (Ciacci et., al 2014)

Para o tratamento das manifestações orais da DC são indicados colutórios, no entanto segundo Padmavathi existe um risco considerável de absorção sistémica de esteróides causando efeitos colaterais, de modo que o paciente com DC deve ter um tratamento multidisciplinar onde o médico tratante em conjunto com o médico dentista deve planejar a melhor opção terapuetica para o paciente. O tratamento das lesões com esteróides intralesionais têm beneficios a curto prazo e pode ser dolorosa, porem e importante considerar o beneficio ou o risco que podera ter o paciente. O tratamento com bloqueadores de TNF- α é bastante útil na manutenção da remissão da doença de Crohn (Padmavathi et., 2014), no entanto a imunossupressão aumenta o risco de ocorrência de lesões malignas (O Katsanos, 2015.; Leitner GC et al., 2016).

9. Conclusões

Os paciente com DC apresentam um quadro clínico complexo, com sintomas intestinais e extra-intestinais tais como lesões mucocutâneas, problemas oculares, doenças no fígado, patologias esqueléticas e lesões na cavidade oral; as manifestações orais incluem aftas, úlceras, gengivite, DP e outras lesões mais complexas que envolvem as glândulas salivares e língua. Algumas destas lesões podem eventualmente causar alterações da simetria facial, desconforto e afetam funções importantes como a fala e a mastigação.

As manifestações orais podem estar relacionadas diretamente com a doença ou ser produto da terapia farmacologia e/ou deficiências nutricionais; O médico dentista deve saber identificar e tratar estas lesões já que ele possui um papel importante no diagnóstico da DC: como já referido anteriormente, as manifestações orais podem ser o primer sinal da DC. O tratamento sistémico da DC é dirigido à manutenção e remissão dos sintomas e em alguns casos é suficiente para tratar as manifestações orais. Quando estas lesões não desaparecem existem alternativas como o uso de corticoides tópicos, intralesionais e colutórios.

O médico dentista deve dar ao paciente a ajuda necessária proporcionando informação sobre as técnicas de higiene e sugerindo o aumento do número de consultas para o controlo das manifestações. Deve realizar interconsultas com o médico gastroenterologista para ajustar o controlo da terapia farmacológica, tudo isto com o fim de proporcionar a melhor alternativa para o paciente e melhorar a sua qualidade de vida.

10. Bibliografia

1. Adegun, O. K., Zou, L., Willis, A., et al., (2013). Facial biometrics: a novel technique for evaluation of morphological changes in orofacial Crohn's disease. *BMJ Case Reports*, bcr2013010460. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/bcr-2013-010460> [Consultado em: 25/05/2017]
2. Antunes, H., Patraquim, C., Baptista, V., et al., (2015). Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Reports*. Disponível em: doi:10.1136/bcr-2015-212300 [Consultado em: 15/05/2017]
3. Atarbashi-Moghadam, S., Lotfi, A., & Atarbashi-Moghadam, F. (2016). Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: 10(12)*, ZD12–ZD13. Disponível em: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22573.9032> [Consultado em 13/01/2017]
4. Ciacci, C., Bucci, C., Zingone, F., et al., (2014). Buccal localization of Crohn's disease with long-term infliximab therapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8, 397. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/1752-1947-8-397> [Consultado em: 15/05/2017]
5. Clark-Snustad, K. D., & Lee, S. D. (2016). Diagnosing inflammatory bowel disease and differentiating it from potential mimics. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 18(3), pp 108-115. [Consultado em: 15/05/2017]
6. Critchlow, W. A., & Chang, D. (2014). Cheilitis Granulomatosa: A Review. *Head and Neck Pathology*, 8(2), pp 209–213. [Consultado em 25/05/2017]
7. Cui, R. Z., Bruce, A. J., & Rogers, R. S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), pp 475-481. [Consultado em 13/01/2017]
8. Dedić, A., Avdić-Saračević, M., Kesić, L., et al., (2015). Recurrent aphthous ulcerations as an initial clinical and patohistological biomarker of Crohn's disease. *Medical Journal*, 21(1) pp 66-69 [Consultado em: 13/01/2017]
9. Docktor, M. J., Paster, B. J., Abramowicz, S., et al., (2012). Alterations in Diversity of the Oral Microbiome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(5), pp 935–942. [Consultado em 15/05/2017]

10. Dutta, A. K., & Chacko, A. (2016). Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), pp 1088–1100. [Consultado em: 25/05/2017]
11. Gale, G., Östman, S., Saalman, R., et al., (2014). Immunophenotype in orofacial granulomatosis with and without Crohn's disease. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 19(6), pp e584–e591. [Consultado em: 15/05/2017]
12. Harikishan, G., Reddy, N. R., Prasad, H., et al., (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 4(Suppl 2), pp S431–S434. [Consultado em: 15/01/2017]
13. Instituto de Bioquímica Clínica.
http://www.ibcrosario.com.ar/imgContenidos/EII_20150520111552.jpg
[Consultado em: 11/06/2017]
14. Hovde, Ø., & Moum, B. A. (2012). Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 18(15), pp 1723–1731. [Consultado em: 25/05/2017]
15. Jennings, V. C. E., Williams, L., & Henson, S. (2015). Orofacial granulomatosis as a presenting feature of Crohn's disease. *BMJ Case Reports*, 2015, bcr2013203005. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/bcr-2013-203005>
[Consultado em: 15/01/2017]
16. Johannsen, A., Fored, M. C., Håkansson, J., et al., (2015). Consumption of Dental Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease, a Register Study. *PLoS ONE*, 10(8), e0134001. [Consultado em 13/01/2017]
17. Kammermeier, J., Morris, M.-A., Garrick, V., et al., (2016). Management of Crohn's disease. *Archives of Disease in Childhood*, 101(5), pp 475–480. [Consultado em: 25/05/2017]
18. Katsanos, K. H., Torres, J., Roda, G., et al., (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(1), pp 40-60. [Consultado em: 07/01/2017]
19. Kim, S. K., & Lee, E.-S. (2010). Orofacial Granulomatosis Associated with Crohn's Disease. *Annals of Dermatology*, 22(2), pp 203–205. [Consultado em: 25/05/2017]
20. Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), pp 8571–8579. [Consultado em: 13/01/2017]

21. Laranjeira, N., Fonseca, J., Meira, T., et al., (2015). Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, 52(2), pp 105-110. [Consultado em: 13/01/2017]
22. Lazzerini, M., Bramuzzo, M., & Ventura, A. (2014). Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), pp 7497–7504. [Consultado em:13/01/2017]
23. Leitner, G. C., & Vogelsang, H. (2016). Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 7(1), pp 5–20. [Consultado em: 15/05/2017]
24. Lira-Junior, R., & Figueredo, C. M. (2016). Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World Journal of Gastroenterology*, 22(35), pp 7963–7972. [Consultado em 25/05/2017]
25. Mays, J. W., Sarmadi, M., & Moutsopoulos, N. M. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), pp 265-282.
26. Miest, R., Bruce, A., & Rogers, R. S. (2016). Orofacial granulomatosis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), pp 505-513. [Consultado em: 13/01/2017]
27. Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrušić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(25), pp 5655–5667. [Consultado em: 13/01/2017]
28. Nair, S. P. (2016). Cheilitis granulomatosa. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(6), pp 561–562. [Consultado em: 25/05/2017]
29. Nico, M., Hussein, T. P., Aoki, V., et al., (2012). Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pemphigus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(8), pp 584-588. [Consultado em: 15/05/2017]
30. Nunes, T., Barreiro-de Acosta, M., Marin-Jiménez, I., et al., (2013). Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(3), pp 183-191. [Consultado em: 15/05/2017]
31. Padmavathi, B., Sharma, S., Astekar, M., et al., (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18(Suppl 1), pp S139–S142. [Consultado em: 15/05/2017]

32. Palmela, C., Torres, J., & Cravo, M. (2015). New trends in inflammatory bowel disease. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 22(3), pp 103-111. [Consultado em: 15/05/2017]
33. Pellicer, Z., Santiago, J. M., Rodriguez, A., et al., (2012). Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 25(1), pp 21–26. [Consultado em: 15/05/2017]
34. Pereira, M. S., & Munerato, M. C. (2016). Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports. *Clinical Medicine & Research*, 14(1), pp 46–52. [Consultado em 13/01/2017]
35. Rana, A. P. (2012). Orofacial granulomatosis: A case report with review of literature. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(3), pp 469–474. [Consultado em: 15/05/2017]
36. Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*, 169(11), pp 1053–1060. [Consultado em 13/01/2017]
37. Salek, H., Balouch, A., & Sedghizadeh, P. P. (2014). Oral manifestation of Crohn's disease without concomitant gastrointestinal involvement. *Odontology*, 102(2), pp 336-338. [Consultado em: 25/05/2017]
38. Strobel, D., Goertz, R. S., & Bernatik, T. (2011). Diagnostics in inflammatory bowel disease: Ultrasound. *World Journal of Gastroenterology*, 17(27), pp 3192–3197. [Consultado em: 15/05/2017]
39. Szczeklik, K., Owczarek, D., Pytko-Polończyk, J., et al., (2012). Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and nonactive Crohn's. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 122(5), pp 200-208. [Consultado em: 15/05/2017]
40. Skrzat, A., Olczak-Kowalczyk, D., & Szybka, A. T. (2016). Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *Acta Paediatrica*. Disponível em: DOI:10.1111/apa.13686 [Consultado em: 13/01/2017]
41. Vasovic, M., Gajovic, N., Brajkovic, D., et al., (2016). The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Central-European Journal of Immunology*, 41(3), pp 302–310. [Consultado em 13/01/2017]

42. Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., et al., (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), pp 1982–1992. [Consultado em: 15/05/2017]
43. Vibhute, N. A., Vibhute, A. H., & Daule, N. R. (2013). Cheilitis Granulomatosa: A Case Report with Review of Literature. *Indian Journal of Dermatology*, 58(3), pp 242. [Consultado em: 15/05/2017]
44. Woo, V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn’s Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*, 2015, 830472. Disponível em: <http://doi.org/10.1155/2015/830472> [Consultado em 13/01/2017]
45. Zippi, M., Corrado, C., Pica, R., et al., (2014). Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 20(46), pp 17463–17467. [Consultado em: 15/04/2017].

11. ANEXO I

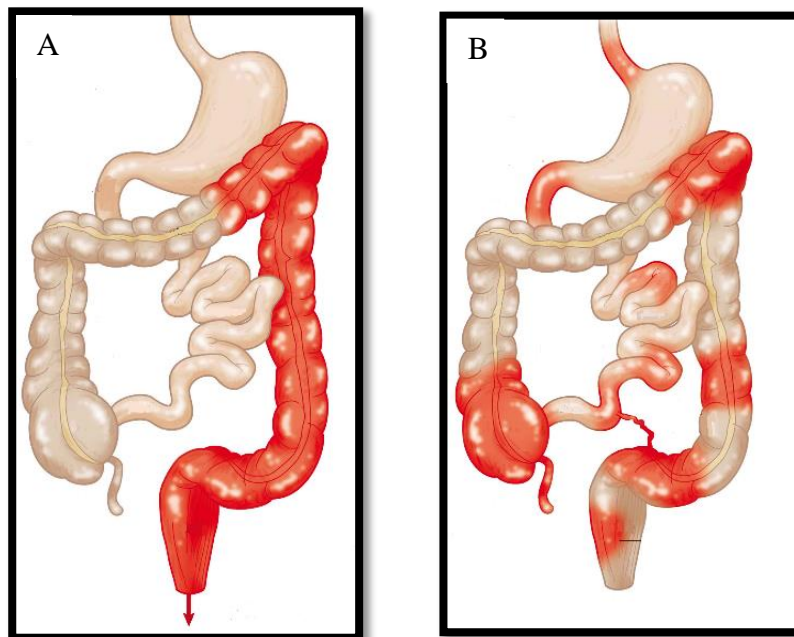


Figura 1.- A. Zonas do intestino afetadas pela CU; B. Zonas do intestino afetadas pela DC. (Adaptado de: http://www.ibcrosario.com.ar/imgContenidos/EII_20150520111552.jpg.)

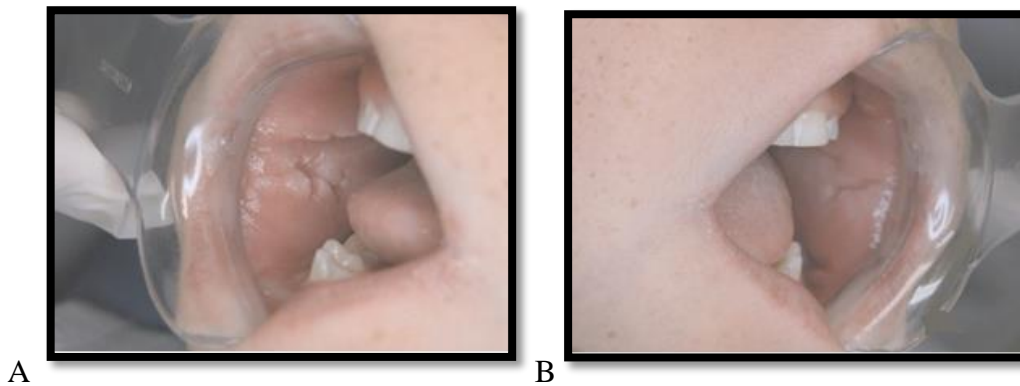


Fig. 2. Mucosa Oral com aspeto de pedras da calçada “*Oral Cobblestoning*”: Fig. 2.A, B mucosa com aspeto de pedra calçada do lado direito e esquerdo. (Adaptado de: Munerato et al., 2015.)



Fig. 3. Úlceras profundas e lineares, sulco vestibular (Adaptado de: Antunes et al., 2015).

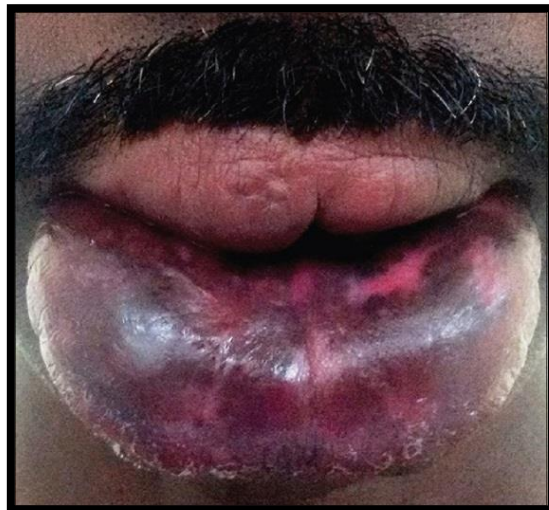


Fig. 4 Queilite Granulomatosa, lábio inferior aumentado. (Adaptado de: Nairs S.P. 2016).



A

B

Fig. 5 A. Úlcera da mucosa do lábio; B. Úlceras Herpetiformes na língua. (Adaptado de: RZ Cui et al., 2016).



Fig.6- Piostomatite Vegetante na mucosa vestibular. (Adaptado de: Seade Atarbashi-Moghadam et al., 2016).