

Adriano Daniel Fernandes Vilarinho

Manifestações Orais da Doença de Crohn

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Adriano Daniel Fernandes Vilarinho

Manifestações Orais da Doença de Crohn

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Adriano Daniel Fernandes Vilarinho

Manifestações Orais da Doença de Crohn

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária

Adriano Vilarinho

Agradecimentos

À minha família, em especial ao meu Pai, Mãe e Irmãos por me apoiarem em todas as decisões da minha vida e fazerem de mim o homem que sou hoje.

À minha namorada, Joana Reis por estar presente na minha vida e pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, por todos os momentos vividos com eles.

À minha orientadora, professora Alexandra Arcanjo por aceitar orientar este trabalho, pela ajuda e pela sua simpatia.

Resumo

A Doença de Crohn está incluída num conjunto de doenças do tubo digestivo conhecidas como doenças inflamatórias intestinais. Estas apresentam repercussões ao longo de todo o trato gastrointestinal, com manifestações extraintestinais tais como a cavidade oral. Estas manifestações orais podem permitir ao Médico Dentista fazer um diagnóstico precoce e monitorizar a atividade da doença.

Nesta revisão bibliográfica pretende-se abordar as manifestações orais provocadas pela doença de Crohn e de que forma o Médico Dentista pode ser importante no seu diagnóstico, tratamento e orientação.

A metodologia seguida para realizar este trabalho baseou-se na pesquisa bibliográfica, através de bases de dados tais como PubMed, B-On e SciELO.

Palavras-Chave: “Doença de Crohn”; “Manifestações Orais”; “Doença Inflamatória Intestinal”.

Abstract

Crohn's disease is included in a set of digestive tract diseases known as inflammatory bowel diseases. These have repercussions throughout the gastrointestinal tract, with extraintestinal manifestations such as the oral cavity. These oral manifestations may allow the dentist to make an early diagnosis and monitor the activity of the disease.

In this literature review we intend to address the oral manifestations caused by Crohn's disease and in what way the dentist may be important in its diagnosis, treatment and guidance.

The methodology used to perform this work was based on bibliographic research, through databases such as PubMed, B-On and SciELO.

Key words: "*Crohn's disease*"; "*Oral Manifestations*"; "*Inflammatory Bowel Disease*".

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xi
Índice de Abreviaturas.....	xii
I. Introdução.....	1
1- Materiais e Métodos	1
II. Desenvolvimento.....	2
1- Doença de Crohn	2
2- Etiologia	2
i - Fatores Genéticos	2
ii - Fatores Imunológicos.....	3
iii - Fatores Ambientais	3
3- Diagnóstico.....	4
4- Diagnóstico Diferencial.....	5
5- Manifestações Extraintestinais da Doença de Crohn	6
i - Manifestações Musculosqueléticas	6
ii - Manifestações Cutâneas.....	7
iii - Manifestações Oculares	7
iv - Manifestações Hepatobiliares	7
v - Manifestações Hematológicas.....	7
6- Manifestações Oraís da Doença de Crohn.....	8
i - Lesões Oraís Específicas.....	8
ii - Lesões Oraís Não Específicas	9
7- Terapêutica	10
i - Terapêutica Farmacológica Sistêmica	10
ii - Tratamento das Manifestações Oraís	11
iii - Tratamento Cirúrgico.....	12
8- Prevenção.....	12
III. Discussão.....	14
IV. Conclusão	15

V. Referências bibliográficas	16
VI. Anexos	18
1 - Imagens.....	18
2 - Tabelas.....	20
3 – Autorizações	21

Índice de Figuras

Figura 1- Lesões Polipoides ou Mucosal Tags (Rowland, Fleming e Bourke, 2010).	8/18
Figura 2- Edema nodular oral com aspeto de “pedra da calçada” ou Cobblestoning (Katsanos et al., 2015; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016)	8/18
Figura 3- Mucogengivite (Rowland, Fleming e Bourke, 2010)	9/18
Figura 4- Ulcerações profundas e lineares com bordos hipertróficos (Rowland, Fleming e Bourke, 2010)	9/19
Figura 5- Edema recorrente dos lábios (Rowland, Fleming e Bourke, 2010; Katsanos et al., 2015)	9/19
Figura 6- Úlceras Orais Recorrentes ou Estomatite Aftosa (Laube et al., 2018)	9/19
Figura 7- Pioestomatite Vegetante (Rowland, Fleming e Bourke, 2010; Katsanos et al., 2015; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović and Mijandrušić-sinčić, 2016)	9/20

Índice de Tabelas

Tabela 1- Doses recomendadas na doença de crohn (Portela, 2009)	10/20
Tabela 2- Fármacos segundo gravidade da doença (Portela, 2009)	10/21

Índice de Abreviaturas

AZA – Azatioprina

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

GI – Gastrointestinal

IL - Interleucina

MDP – Dipeptido Muramil

NOD2 - Nucleotide-Binding oligomerization domaincontaining 2

PCR – Proteína C Reativa

TNF – Fator de necrose tumoral

6-MP- 6-mercaptopurina

I. Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) inclui doenças de etiologia multifatorial ainda desconhecida, cuja característica principal é a inflamação crónica do tubo digestivo em diversas localizações. Das doenças mais representativas deste grupo, destaca-se a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) (Laranjeira, Valido e Fonseca, 2015).

A DC pode afetar qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, com maior predominância para a zona terminal do íleo e a parte inicial do cólon (Krasteva *et al.*, 2011). Contudo, as manifestações extraintestinais também são frequentes (6% a 47%), sendo que em 1969 foi descrito pela primeira vez por Dudeney e Todd alterações na cavidade oral em pacientes com DII. Estas manifestações oraís da DII apresentam uma prevalência de 20% a 60%, podendo preceder a doença, aparecer durante a atividade da doença e persistir durante a sua remissão (Laranjeira, Valido e Fonseca, 2015).

A sua sintomatologia mais comum são as dores abdominais ou cólicas, diarreia, hipertermia, anorexia, perda de peso e emagrecimento (Magro *et al.*, 2012).

Nas últimas décadas, a incidência de DC tem vindo a aumentar quer nos países ocidentais quer nos países em desenvolvimento, sendo um pouco maior nas mulheres e caucasianos. Em Portugal, a prevalência da DII aumentou de 86 para 146 por 100.000 habitantes de 2003 até 2007 sendo as regiões de Lisboa e do Porto as mais afetadas (Magro *et al.*, 2012; Melo-Pinto, Santos e Barbosa, 2018).

1- Materiais e Métodos

A metodologia utilizada para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica foi baseada nas bases de dados PubMed, B-On e SciELO, utilizando a combinação das palavras-chave “*Crohn’s Disease*”, “*Oral Manifestations*” e “*Inflammatory Bowel Disease*”. Para a seleção dos artigos foram definidos critérios de seleção temporal, com a utilização de artigos de 2002 a 2018, bem como o idioma em inglês e português. Foi incluído um total de 25 artigos nesta revisão bibliográfica.

II. Desenvolvimento

1- Doença de Crohn

A DC é uma das principais formas idiopáticas da DII e assume-se como uma doença autoimune progressiva e recorrente que afeta principalmente o trato gastrointestinal (GI) com inflamação granulomatosa transmural anormal (Deepak *et al.*, 2017; Melo-Pinto, Santos e Barbosa, 2018). Pode afetar qualquer parte do corpo desde a boca até ao ânus, sendo que está frequentemente associada à presença de dor abdominal, hipertermia, sinais clínicos de obstrução intestinal ou diarreia com presença de sangue ou muco, ou ambos (Rowland, Fleming e Bourke, 2010; Baumgart e Sandborn, 2012).

É uma doença multifatorial, com etiologia ainda desconhecida, dada a sua associação com fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Também é caracterizada por períodos de atividade e remissão e apresenta uma ampla variedade de manifestações quer a nível intestinal quer extraintestinal. (Laranjeira *et al.*, 2015).

Afeta principalmente a zona terminal do íleo e a parte inicial do cólon, sendo que a ressecção ileocólica é a cirurgia mais frequentemente realizada nesses pacientes, seja por laparotomia ou por laparoscopia, reservada para o tratamento de complicações (Laranjeira, Valido e Fonseca, 2015; Melo-Pinto, Santos e Barbosa, 2018).

A incidência de DC é um pouco maior em mulheres e caucasianos, sendo que apresenta uma distribuição bimodal, aparecendo especialmente na segunda e terceira década e depois entre a sexta e a sétima década (Melo-Pinto, Santos e Barbosa, 2018).

2- Etiologia

A DC é de etiologia desconhecida, no entanto, segundo *Magro e os seus colaboradores (2012)*, é uma doença multifatorial que resulta de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

i - Fatores Genéticos

Nos últimos anos, a compreensão da contribuição genética para a DII tem sido possível pelos avanços nos estudos genéticos. Estudos revelam associação à DII de 163 loci, dos quais 30 são específicos para a DC (Ferguson e Gentschew, 2014).

Em 2001 foi descoberto o NOD2 (Nucleotide-Binding oligomerization domaincontaining 2), o primeiro gene de suscetibilidade da DC. O gene NOD2 codifica uma proteína descrita como

um recetor intracelular que reconhece o dipeptido muramil (MDP), presente nos peptidoglicanos de bactérias gram positivas e gram negativas. Através da estimulação do MDP, ocorre a indução da autofagia que controla a replicação bacteriana e a apresentação de antigénios (Ferguson e Gentschew, 2014; Feuerstein e Cheifetz, 2017).

Através de análises genéticas, foi possível estabelecer também uma relação entre os genes ATG16L1 e IRGM e a autofagia na resposta imune da DII. Estes genes têm um papel importante na autofagia pois estão envolvidos na homeostasia intracelular através da degradação de organelos, bem como à resistência contra infeções e microrganismos intracelulares. Polimorfismos associados a estes genes levam à redução da expressão de proteínas com consequentes defeitos na autofagia e risco aumentado da DC (Ferguson e Gentschew, 2014).

Foi também estabelecida uma associação significativa entre a DII e o gene IL23R, que codifica uma subunidade do recetor para a citocina pró-inflamatória interleucina (IL) -23, um peptídeo envolvido na geração de células Th17. A via Th17 e IL-23 está bem estabelecida na patogénese da DII, tendo sido identificados tanto na CU como na DC (Ferguson e Gentschew, 2014).

ii - Fatores Imunológicos

Existe um consenso para a hipótese de que a DC seja causada por uma resposta imune excessiva na parede do intestino. Esta resposta imune, provavelmente dirigida contra bactérias endógenas normais é, em grande parte, mediada por células T com produção excessiva de citocinas como interleucina-12 (IL-12), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ). A libertação dessas citocinas aumenta a síntese de enzimas degradadoras de matriz por fibroblastos intestinais, resultando na perda da integridade e ulceração da mucosa do tubo digestivo (Scheper e Brand, 2002).

iii - Fatores Ambientais

Não há dúvida que os fatores ambientais desempenham um papel importante na patogénese da DII, sendo muitos destes fatores ambientais também considerados como fatores de risco para a DII. Contudo, os fatores ambientais por si só não provocam o aparecimento da doença, sendo necessário haver predisposição genética do indivíduo (Ferguson e Gentschew, 2014).

Destes fatores ambientais, destaque-se o tabaco, o tipo de dieta, alguns fármacos, localização geográfica e fatores psicológicos como o stress (Ferguson e Gentschew, 2014).

O tabaco é o fator melhor estudado que aumenta o risco de manifestações clínicas da DC e está associado a maiores taxas de recorrência da doença mesmo no pós-operatório (Ferguson e Gentschew, 2014).

Em relação aos fármacos, o ácido acetilsalicílico (AAS) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) têm efeitos nocivos ao nível do trato GI. Apesar de não haver associação entre dose, duração ou frequência é aceite que o seu uso prolongado e excessivo aumente o risco de DC (Ferguson e Gentschew, 2014).

3- Diagnóstico

O diagnóstico da DC é um diagnóstico clínico realizado a partir da história médica do paciente bem como do exame físico, complementado pela recolha de exames imagiológicos, estudos laboratoriais e histopatologia. É importante que o diagnóstico não seja baseado nem excluído apenas num resultado ou variável, visto que há doenças que podem facilmente mimetizar a DC e deste modo obter-se um diagnóstico errado (Baumgart e Sandborn, 2012; Laube *et al.*, 2018). A diarreia crónica (mais de 4 semanas) é o sintoma mais comum, sendo que cerca de 60% a 70% dos pacientes com DC apresenta outros sintomas tais como dor abdominal e perda de peso, prévias ao diagnóstico. Estas apresentações podem simular síndrome do intestino irritável ou apendicite aguda, sendo portanto essencial a confirmação diagnóstica, que pode ser efetuada pela avaliação clínica, complementada por exame endoscópico, histológico, radiológico e bioquímico (Deepak *et al.*, 2017).

Os exames bioquímicos, são usados principalmente para confirmar ou excluir a presença de anemia e trombocitose. A proteína C reativa (PCR) é uma análise laboratorial útil da inflamação intestinal, no entanto, baixos níveis de PCR foram relatados em pacientes com DC clinicamente ativos com doença ileal e um baixo índice de massa corporal. (Deepak *et al.*, 2017)

Quando existe suspeita de DC, a ileocolonoscopia e a biópsia do íleo terminal e do cólon são recomendadas para estabelecer o diagnóstico. Para além de estabelecer o diagnóstico, a ileocolonoscopia desempenha um papel importante na avaliação da extensão e gravidade da doença. Alguns marcadores da doença colónica severa incluem ulcerações profundas e/ou envolvimento de mais de um terço de um segmento do cólon (direito, transversal e esquerdo) (Deepak *et al.*, 2017).

A imagem de corte transversal com Tomografia Computorizada ou Ressonância Magnética tornou-se o padrão para avaliação inicial de um paciente com suspeita de DC pois é uma ferramenta complementar à ileocolonoscopia. Essas modalidades de imagem podem ser usadas para avaliar a gravidade e a carga inflamatória, para detetar complicações obstrutivas e

penetrantes, para planejar a intervenção cirúrgica e avaliar a resposta à terapia medicamentosa (Deepak et al., 2017).

Através dos exames histológicos é possível a identificação de características microscópicas para o diagnóstico da DC, incluindo a inflamação crônica local com infiltração tecidual de linfócitos e plasmócitos e inflamação crônica irregular, bem como granulomas. (Deepak et al., 2017).

4- Diagnóstico Diferencial

Sendo a DC uma doença granulomatosa, todas as outras doenças capazes de induzir reação granulomatosa na cavidade oral estão incluídas numa lista de diagnóstico diferencial. A causa primária mais frequente no desenvolvimento de granulomas é uma resposta a corpos estranhos, tais como alguns materiais como amálgamas retidas e selantes endodônticos. As causas secundárias de granulomas são infecções bacterianas (tuberculose) e infecções fúngicas (candidíases) (Lankarani, Sivandzadeh and Hassanpour, 2013; Feuerstein and Cheifetz, 2017). Outras patologias como sífilis secundária, linfomas das células T e Doença de Wegener, podem causar reação granulomatosa na cavidade oral, no entanto é um fenômeno raro e geralmente apresentam outras características proeminentes que levam ao seu diagnóstico (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

Podemos considerar que o papel das deficiências nutricionais também é de extrema importância, visto que o déficit de vitamina B, albumina, ferro, ácido fólico, zinco, vitamina B3 e / ou outros elementos essenciais está associado a manifestações como estomatite, glossite, úlceras aftosas, queilite ou dermatite perioral. Estes défices podem estar relacionados ao envolvimento intestinal ou medicamentos usados no tratamento das DII. Em relação aos medicamentos destaque para a sulfassalazina e azatioprina que podem causar défices de ácido fólico e vitamina B3 respectivamente (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

Outras manifestações orais não específicas também podem estar relacionadas aos efeitos colaterais de alguns medicamentos. Como exemplo as úlceras orais foram relatadas em associação com AINE's, nicorandil (vasodilatador) e bupropiona (antidepressivo); bem como a hiperplasia gengival foi relacionada com o uso de ciclosporina (imunossupressor), amlodipina (bloqueador dos canais de cálcio), fenitoína (anticonvulsivante) (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

5- Manifestações Extraintestinais da Doença de Crohn

Após realizado o diagnóstico da DC, os pacientes devem ser sujeitos a um rastreio para o possível aparecimento de manifestações extraintestinais e doenças autoimunes associadas (Baumgart and Sandborn, 2012). Os sintomas extraintestinais podem envolver praticamente qualquer órgão, com um impacto potencialmente prejudicial no estado funcional e na qualidade de vida do paciente (Vavricka *et al.*, 2015).

As manifestações extraintestinais afetam mais frequentemente as articulações (artropatias periféricas), a pele (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), o trato hepatobiliar (colangite esclerosante primária) e os olhos (episclerite, uveíte) (Pellicer *et al.*, 2012; Vavricka *et al.*, 2015).

i - Manifestações Musculoesqueléticas

Artrite Periférica: a artrite periférica (oligoartrite e artrite poliarticular) pode preceder os sintomas intestinais na DC e, em contraste com outras formas específicas de artrite como artrite reumatoide ou artrite psoriática, mostra pouca ou nenhuma destruição articular. Afeta 10% a 20% dos pacientes com DC. A oligoartrite geralmente afeta menos de cinco grandes articulações (por exemplo, tornozelos, joelhos, quadris, cotovelos e ombro), correlaciona-se com a atividade da DC e responde à otimização dos medicamentos, enquanto a artrite poliarticular afeta mais do que cinco articulações e não tem relação com a atividade da doença. A oligoartrite e poliarticular respondem a drogas anti-inflamatórias não esteroides (preferencialmente inibidores da COX II) e tratamento por fisioterapia (Baumgart e Sandborn, 2012; Vavricka *et al.*, 2015).

Artropatia Axial: é menos frequente que a artrite periférica, ocorrendo em 3% a 5% dos pacientes com DII, sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino que do sexo feminino. Em contraste com a artrite periférica, as artropatias axiais são geralmente independentes da atividade intestinal da DII e podem ser categorizadas em espondilite anquilosante e sacroileíte (Vavricka *et al.*, 2015).

Osteoporose: paciente com DC correm risco de osteoporose (devido ao uso de corticosteroides e por diminuição da absorção de vitaminas e minerais) e perda óssea induzida por inflamação devendo assim ser suplementados com cálcio e vitamina D enquanto estiverem a tomar corticosteroides além de tomar bifosfonatos antes do início da corticoterapia (Baumgart e Sandborn, 2012).

ii - Manifestações Cutâneas

Eritema Nodular: o eritema nodular é facilmente reconhecido como nódulos subcutâneos inflamatórios elevados, sensíveis, vermelhos ou violáceos, de 1 a 5 cm de diâmetro, tipicamente na superfície extensora anterior das extremidades inferiores, mas raramente na face e no tronco (Pellicer *et al.*, 2012; Vavricka *et al.*, 2015).

Pioderma Gangrenoso: o pioderma gangrenoso geralmente começa como uma pústula ou nódulo eritematoso que se espalha rapidamente pela pele e desenvolve-se numa úlcera profunda com bordas violáceas irregulares. As ulcerações profundas frequentemente contêm material purulento e podem ser únicas ou múltiplas, unilaterais ou bilaterais, e podem variar em tamanho de vários centímetros para um membro inteiro (Pellicer *et al.*, 2012; Vavricka *et al.*, 2015).

iii - Manifestações Oculares

Episclerite: a episclerite afeta as camadas mais profundas do olho e pode causar deficiência visual se não diagnosticada precocemente. É caracterizada por hiperemia aguda, irritação, ardor e sensibilidade e os pacientes frequentemente queixam-se de dor intensa associada à sensibilidade à palpação. A episclerite recorrente pode levar à escleromalácia, descolamento da retina ou edema do nervo ótico (Vavricka *et al.*, 2015).

Uveíte: apresenta-se como dor ocular, visão turva, fotofobia e cefaleias. Ao contrário da episclerite, a correlação temporal da uveíte com a DC é menos previsível, e sua ocorrência pode preceder o diagnóstico da DC (Vavricka *et al.*, 2015).

iv - Manifestações Hepatobiliares

Colangite esclerosante primária: manifesta-se pela inflamação e fibrose do sistema biliar que se apresenta clinicamente como uma doença colestática crónica. Pacientes com colangite esclerosante primária podem desenvolver cirrose e hipertensão portal (Vavricka *et al.*, 2015).

v - Manifestações Hematológicas

Anemia crónica: pode ser um dos sintomas na DC e na maioria dos casos não é causada por perda de sangue intestinal mas sim por distúrbios na metabolização do ferro, devido à inflamação crónica, podendo ser necessário a substituição intravenosa de ferro combinada com a eritropoietina em alguns casos (Baumgart e Sandborn, 2012).

6- Manifestações Orais da Doença de Crohn

O relato do primeiro caso de lesões orais associadas à atividade da DC foi descrito por Dudeney e Todd em 1969, enquanto que o primeiro relato de lesões orais na ausência de sinais e sintomas associados à DC foi descrito por Varley em 1972. Desde então muitos estudos têm documentado alterações orais associadas à DC (Scheper e Brand, 2002; Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

As lesões orais foram relatadas em 50% dos pacientes com DII, sendo mais prevalentes em pacientes com DC e tendo maior probabilidade de ocorrer no sexo masculino e em crianças. Na DC, a prevalência de lesões orais varia de 20% a 50% (Mortada *et al.*, 2017).

Dos pacientes afetados com a DC, as lesões orais podem ser os sinais primários de sintomas gastrointestinais em 5% a 10%. Embora as lesões possam ser mais graves no momento da doença ativa, a correlação não é universal, e até 30% dos pacientes podem continuar a manifestar lesões orais, especialmente na faixa etária pediátrica, mesmo na fase de remissão da doença (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

As manifestações da DC na cavidade oral podem preceder, ocorrer ao mesmo tempo ou após a ocorrência das manifestações intestinais e podemos dividir em lesões específicas e lesões inespecíficas (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

i - Lesões Orais Específicas

As lesões específicas contêm alterações granulomatosas observadas no exame histopatológico e são menos comuns que as lesões não específicas. As partes mais afetadas da boca são as áreas da mucosa, gengiva, lábios, vestibular e retromolar (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

Lesões Polipoides ou Mucosal Tags: apresentam-se como lesões hiperplásicas da mucosa, firmes ou esponjosas à palpação. Estas lesões são principalmente descobertas nos vestíbulos labiais e bucais e nas regiões retromolares (Figura 1). Até 75% destas lesões podem mostrar granulomas não caseosos na histopatologia. Não existe associação direta específica das lesões com a atividade da DC (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013; Woo, 2015).

Edema nodular oral com aspeto de “pedra da calçada” ou Cobblestoning: A mucosa da cavidade oral apresenta-se edemaciada, fissurada e com aparência hiperplásica, dando um aspeto de “pedra da calçada”, que marca o edema nodular granulomatoso da mucosa oral (Figura 2). Essas lesões são geralmente observadas na mucosa posterior e podem estar associadas a pregas mucosas com epitélio normal. Não existe associação direta específica das lesões com a

atividade da DC (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

Mucogengivite: a gengiva pode tornar-se edematosa, granular e hiperplásica, com ou sem ulceração sendo que toda a gengiva até a linha mucogengival pode estar envolvida (Figura 3). Assim como outras lesões específicas da cavidade oral esta lesão não tem associação com a atividade da DC (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

Ulcerações profundas e lineares com bordos hipertróficos: estão especificamente associados à DII. Este tipo de ulcerações podem causar dor ao toque ou ao comer alimentos ácidos, picantes ou quentes. São úlceras, tipicamente persistentes, lineares e profundas (Figura 4), não devem ser confundidas com úlceras orais recorrentes, que são lesões rasas, redondas a ovais, que se curam espontaneamente em aproximadamente sete a 14. Tal como outras lesões estas não apresentam associação com a atividade da DC (Franch, Soriano e Pérez, 2010; Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013).

Granulomatose Orofacial: é uma manifestação comum em pacientes com DC e é caracterizada pelo edema recorrente ou persistente dos lábios (Figura 5), bochechas, gengivas ou mucosa oral com granulomas não caseosos característicos no exame histológico. Os lábios são as zonas mais afetadas, podendo ser um ou ambos igualmente afetados e geralmente são indolores, sensíveis e firmes à palpação. Não há uma associação com a atividade da DC, tal como nas restantes lesões específicas (Franch, Soriano e Pérez, 2010; Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

ii - Lesões Orais Não Específicas

As lesões não específicas são mais comuns que as lesões específicas, o que dificulta o diagnóstico diferencial. Ocorrem devido a inflamação crónica, desnutrição e como efeito colateral dos medicamentos (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

Úlceras Orais Recorrentes ou Estomatite Aftosa: as úlceras orais recorrentes, apresentam-se como úlceras circulares rasas, circundadas por um "halo" eritematoso com uma membrana central de fibrina (Figura 6). Caso haja um prévio diagnóstico da DC, se houver ulcerações aftosas presentes, devemos suspeitar da presença da atividade da DC, embora os sintomas intestinais possam ainda não estar presentes (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

Pioestomatite Vegetante: caracteriza-se por ser uma desordem mucocutânea inflamatória crónica, benigna e rara, caracterizada por pústulas de etiologia desconhecida (Figura 7). Está relacionada com a DII, ocorre mais frequentemente em pacientes com CU, embora possa

ocorrer em pacientes com DC e é mais comum em pacientes do sexo masculino. As zonas mais afetadas são os fundos dos vestibulos, a língua, a gengiva, bem como o palato mole e duro. (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

Outras lesões: foram associadas outras lesões à DC como a queilite angular, glossite, líquen plano, cáries dentárias, halitose, xerostomia, doença periodontal, disfagia, disgeusia, odinofagia, candidíase, aumento das glândulas salivares minor, abscessos orais recorrentes e linfadenopatias submandibulares recorrentes (Lankarani, Sivandzadeh e Hassanpour, 2013). É difícil determinar se estas lesões tem uma associação direta com a DC, no entanto, acredita-se que são devidas ao tratamento farmacológico e à má nutrição por parte dos pacientes. Como resultado da DC os pacientes acabam por sofrer alterações na alimentação e conseqüentemente levam ao déficit de vitaminas e alterações salivares, manifestando-se na cavidade oral. A terapia medicamentosa da DC, por sua vez, pode levar a alterações na cavidade oral devido ao efeito tóxico sobre a mucosa oral e o efeito imunossupressor aumenta o risco de infecções oportunistas (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016).

7- Terapêutica

A terapêutica da DC deve ser orientada e ajustada de forma a estabelecer a estratégia mais correta e individualizada para cada paciente. As opções efetivas de tratamento para a DC dependem da localização, atividade da doença e da presença de complicações visando maximizar os benefícios terapêuticos (Tabela 1 e 2) (Portela, 2009; Boirivant e Cossu, 2012).

i - Terapêutica Farmacológica Sistêmica

Corticosteroides: são mais utilizados em períodos de atividade da DC com o objetivo de induzir a remissão da doença. O budesonido (9mg/dia) pode ser considerado como a primeira escolha para a DC ligeira a moderada localizada ao íleo terminal e/ou cólon ascendente. Em casos em que a DC é moderada a grave, os pacientes são tratados com prednisolona (40 a 60 mg) diariamente até a resolução dos sintomas e a retomada do ganho de peso, habitualmente de 7 a 28 dias de tratamento (Portela, 2009; Deepak *et al.*, 2017).

Tiopurinas: a azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) são os imunossupressores orais mais utilizados, que têm sido usados por várias décadas no tratamento da DC. Embora seja conhecida a sua forma de atuação, através dos metabolitos 6-tioguanina, o seu mecanismo de ação exato permanece desconhecido. No entanto, esta classe de medicamentos parece ter um

papel maior na manutenção da remissão e na diminuição da imunogenicidade dos agentes anti-TNF (Portela, 2009; Deepak *et al.*, 2017).

Metotrexato: apesar de ser menos utilizado que a AZA e a 6-MP, parece ser eficaz na indução da remissão da DC, embora se pense que é provável que seja eficaz na manutenção de uma remissão induzida por corticosteroides (Portela, 2009; Deepak *et al.*, 2017).

Salicilatos: atualmente são encontradas opiniões divergentes na literatura. Desde sempre, estes fármacos foram reservados para o tratamento da DC ligeira, com resultados eficazes no uso da salazopirina e da messalazina. No entanto, alguns estudos não permitem indicar os salicilatos como terapêutica de manutenção, pelo que o seu uso é cada vez menor (Portela, 2009; Deepak *et al.*, 2017).

Terapêutica Biológica: até ao momento, a terapia biológica ou anti-TNF parece ser a terapia mais eficaz para a DC moderada a grave e pode ser usada isoladamente ou em combinação com um imunossupressor para induzir e manter a remissão. O infliximab foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento da DC e trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico, administrado por via endovenosa, dirigido contra o TNF- α humano. A sua eficácia em pacientes com doença inflamatória encontra-se documentada em diversos estudos randomizados bem como a sua capacidade de promover a cicatrização da mucosa e a sua eficácia como terapêutica de manutenção, o que permitiu a redução do número de internamentos e cirurgias abdominais. Atualmente, para além do infliximab, existem mais 2 agentes anti-TNF aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para a DC moderada a grave, sendo eles o adalimumab e o certolizumabe pegol. (Portela, 2009; Feuerstein e Cheifetz, 2017).

Inibidor de Interleucinas: o ustecinumab é desde outubro de 2016 o medicamento mais recente aprovado para a DC moderada a grave e apresenta-se como um anticorpo monoclonal totalmente humanizado contra a IL-12 e IL-23. A sua eficácia geral parece ser semelhante à terapia biológica tanto para indução da remissão como para a sua manutenção. Parece também ter um início de ação semelhante, bem como uma resposta ao tratamento dentro de 6 semanas. No entanto, os estudos em pacientes com DC são relativamente de curto prazo pelo que é necessário mais estudos (Deepak *et al.*, 2017; Feuerstein e Cheifetz, 2017)

ii - Tratamento das Manifestações Orais

O tratamento médico das manifestações orais na DC inclui terapias tópicas e/ou sistémicas combinadas com instruções dietéticas. O primeiro e mais importante passo no tratamento das lesões orais na DC é o controlo da doença intestinal. O melhor tratamento comprovado para DC oral inclui uso tópico (pomadas, colutórios, elixires) e corticosteroides sistémicos,

combinado com analgésicos locais (lidocaína 2%) para alívio da dor. Os agentes imunossupressores, a terapêutica biológica e o uso de antibióticos também podem ser utilizados, sendo reservados para os casos mais severos (Katsanos *et al.*, 2015).

iii - Tratamento Cirúrgico

A DC é incurável e a base da terapia é o tratamento médico com cirurgia reservada para o tratamento de complicações. Devido à sua natureza recidivante, a maioria dos pacientes acaba por necessitar de intervenções cirúrgicas e muitas vezes, várias cirurgias são necessárias durante a vida do paciente. As indicações para o tratamento cirúrgico da DC incluem complicações crônicas, complicações agudas e falha na terapia médica. As complicações crônicas podem incluir neoplasias, obstrução intestinal, osteoporose ou outros efeitos colaterais aos tratamentos médicos. As complicações agudas da DC incluem megacólon tóxico, hemorragia, perfuração e obstrução intestinal. As razões para a falha da terapia médica podem variar desde a não adesão medicamentosa à falta de resposta ao tratamento (Virginia Oliva Shaffer e Steven D. Wexner, 2013).

8- Prevenção

A prevenção é de extrema importância para que o paciente com DC ande controlado. Como estes pacientes são obrigados a fazer medicação crônica com medicamentos que estão associados a um risco aumentado de infecções potencialmente fatais é necessário que a prevenção comece pela seleção adequada da medicação para a situação clínica específica e uma triagem de infecções ativas, antes do início da toma de drogas imunossupressoras, corticosteroides e agentes biológicos. Deve ser dada uma atenção especial a infecções como a tuberculose, hepatite infecciosa, citomegalovírus ou infecção pelo HIV, e portanto, pacientes com DC devem ser encorajados a realizar a vacinação antes da terapia (Toruner *et al.*, 2008; Baumgart e Sandborn, 2012).

Em relação ao planejamento familiar, os casais devem ser aconselhados sobre os potenciais efeitos da medicação, apesar de muitas destas terapias serem seguras no contexto da concepção e gravidez. No entanto, antibióticos, sulfassalazina e metotrexato são contraindicados durante a amamentação, sendo este último, contraindicado na concepção e durante a gravidez. Mulheres com DC podem ter um risco maior de um exame de Papanicolau anormal em comparação com controlos saudáveis e aquelas que usam imunomoduladores têm um risco maior de um exame

de Papanicolau anormal associado à infecção por HPV e precisam de um rastreio rigoroso do cancro do colo do útero (Baumgart e Sandborn, 2012).

Os pacientes com DC correm risco de desenvolver neoplasias do intestino delgado e colorretal. O risco é ainda maior com uma história familiar de cancro colorretal esporádico, inflamação descontrolada, cólon encurtado e múltiplos pseudopolipos. Se mais de um terço do cólon for afetado, os pacientes devem ser inscritos num programa de vigilância de 8 anos, após o início dos sintomas. As colonoscopias devem ser feitas idealmente em remissão a cada 1 a 2 anos, quando normais a cada 1 a 3 anos a partir de então (Baumgart e Sandborn, 2012).

A recomendação para deixar de fumar é considerada uma medida que deve ser indicada para todos os pacientes com DC. A esse respeito vários estudos mostraram que o facto de simplesmente informar os pacientes sobre o efeito prejudicial do tabagismo pode ser útil para ajudar pacientes com DC a parar de fumar (Domènech *et al.*, 2017). O papel da dieta no desenvolvimento da DC também permanece incerto. Alguns estudos sugeriram que dietas ricas em açúcar, ômega-6, ácidos gordos, óleo e carne aumentam o risco de DC, enquanto uma dieta rica em fibras e frutas reduz o risco de DC. É então importante que o paciente seja aconselhado sobre os possíveis alimentos que lhe podem vir a trazer problemas relacionados com a DC (Feuerstein e Cheifetz, 2017).

III. Discussão

A DC é incurável e a base da terapia é o tratamento médico com a cirurgia reservada para o tratamento de complicações (Virginia Oliva Shaffer e Steven D. Wexner, 2013). A terapêutica da DC deve ser orientada e ajustada de forma a estabelecer a estratégia mais correta e individualizada para cada paciente (Portela, 2009), sendo a prevenção de extrema importância para que o paciente com DC ande controlado (Baumgart e Sandborn, 2012).

O objetivo do tratamento das lesões orais em pacientes com DII é reduzir a dor, acelerar a cicatrização das lesões e prevenir infecções secundárias. O tratamento das lesões orais depende da etiologia, gravidade da apresentação clínica e sintomatologia. As opções de tratamento incluem medicações tópicas e/ou sistêmicas. O tratamento de lesões orais específicas na DC e na pioestomatite vegetante é sempre direcionado ao tratamento e controle da doença subjacente, e as lesões geralmente respondem bem ao tratamento da DII. Além da terapia sistêmica, agentes tópicos podem ser usados e, portanto, uma abordagem multidisciplinar é essencial. Os tratamentos tópicos incluem corticosteroides (tópicos ou injeções intra-lesionais), tacrolimus tópico, anestésicos tópicos, pastas anti-inflamatórias não esteroides e antisséptico oral para prevenir infecções secundárias (Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016). Pacientes com DII têm maior risco de desenvolver cárie dentária e infecções orais. As causas do aumento da incidência são múltiplas, mas parecem estar relacionadas ao estado imunológico alterado do paciente ou à dieta (Franch, Soriano e Pérez, 2010).

Lesões inflamatórias e granulomatosas orais associadas à DII podem responder à corticoterapia tópica, mas não devem ser usadas indefinidamente devido ao risco de atrofia da mucosa e absorção sistêmica. O tratamento odontológico de pacientes com DII deve incluir o seguinte:

- Consultas médico-dentárias preventivas e de rotina frequentes para evitar a destruição de tecidos duros e moles.
- Avaliação da função do eixo hipotálamo-hipófise e da suprarrenal (cortisol), para avaliar a capacidade do paciente tolerar procedimentos odontológicos mais invasivos;
- Evite prescrever AINE's pois estes podem desencadear uma agudização;
- Diagnóstico e tratamento precoce de infecções orais pode melhorar a capacidade do gastroenterologista para controlar a DII;
- Diagnóstico (biópsia, se necessário) e tratamento de lesões orais inflamatórias, infecciosas ou granulomatosas orais (Franch, Soriano e Pérez, 2010).

IV. Conclusão

A DC é uma doença de causa multifatorial, de etiologia ainda desconhecida e que pode ter períodos de atividade e remissão, que afeta predominantemente a zona terminal do íleo e a parte inicial do cólon, podendo ter complicações intestinais bem como extraintestinais. Das complicações extraintestinais, destaque para as manifestações na cavidade oral, que podem apresentar-se previamente ou posteriormente ao diagnóstico da DC.

O diagnóstico deve ser realizado pelo médico gastroenterologista, através de uma boa história clínica, do exame físico e dos exames auxiliares de diagnóstico tais como a colonoscopia, os exames imagiológicos, os exames laboratoriais e a histopatologia.

O Médico Dentista apresenta também um papel fundamental na detecção, prevenção e tratamento das manifestações da DC na cavidade oral, podendo orientar no diagnóstico inicial quando os primeiros sintomas da DC são as manifestações orais, sendo também importante na informação e aconselhamento do paciente com o objetivo de lhe proporcionar uma melhor qualidade de vida.

V. Referências bibliográficas

Baumgart, D. C. and Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*. Elsevier Ltd, 380(9853), pp. 1590–1605.

Boirivant and Cossu. (2012). Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 18(1), pp. 1–15.

Deepak, P. *et al.* (2017). Crohn's disease diagnosis, treatment approach, and management paradigm: what the radiologist needs to know. *Abdominal Radiology*, 42(4), pp. 1068–1086.

Domènech, E. *et al.* (2017). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterologia y Hepatologia*, 40(7), pp. 472–483.

Ferguson, L. R. and Gentschew, L. (2014). Inflammatory bowel disease pathogenesis. *Advanced Nutrition and Dietetics in Gastroenterology*, 20(1), pp. 169–179.

Feuerstein, J. D. and Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 92(7), pp. 1088–1103.

Franch, A. M., Soriano, Y. J. and Pérez, M. G. S. (2010). Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2(4), pp. 2–6.

Katsanos, K. H. *et al.* (2015). Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(1), pp. 40–60.

Krasteva, Assya *et al.* (2011). Oral cavity and systemic diseases - Inflammatory bowel diseases. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 25(2), pp. 2305–2309.

Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R. and Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), pp. 8571–8579.

Laranjeira, N. *et al.* (2015). Lesões das mucosas orais e sintomatologia oral em doentes com doença inflamatória intestinal. *Arq Gastroenterol. Arquivos de Gastroenterologia*, 52(2), pp. 105–110.

Laranjeira, N., Valido, S. and Fonseca, J. (2015). Manifestações orais em doentes com doença

inflamatória intestinal . Estudo piloto Oral disorders in patients with Inflammatory Bowel Disease . A pilot study, 2, pp. 1–5.

Laube, R. *et al.* (2018). Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 33(2), pp. 355–364.

Magro, F. *et al.* (2012). Decisões clínicas na doença de Crohn, 19(2), pp. 71–88.

Melo-Pinto, D., Santos, J. V. and Barbosa, E. (2018). Risk factors for postoperative complications in Crohn disease: analysis of 173 patients. *Journal of Coloproctology. Sociedade Brasileira de Coloproctologia*, 38(3), pp. 214–220.

Mortada, I. *et al.* (2017). LETTER TO THE EDITOR ORAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, 31(3), pp. 817–821.

Muhvić-urek, M., Tomac-stojmenović, M. and Mijandrušić-sinčić, B. (2016). 2016 Inflammatory Bowel Disease : Global view Oral pathology in inflammatory bowel disease, 22(25), pp. 5655–5667.

Pellicer, Z. *et al.* (2012). Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 25(1), pp. 21–36.

Portela, F. (2009). Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn.pdf, pp. 52–55.

Rowland, M., Fleming, P. and Bourke, B. (2010). Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(2), pp. 332–337.

Scheper, H. J. and Brand, H. S. (2002). Oral aspects of Crohn's disease. *International Dental Journal*, 52(3), pp. 163–172.

Toruner, M. *et al.* (2008). Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 134(4), pp. 929–936.

Vavricka, S. R. *et al.* (2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), pp. 1982–1992.

Virginia Oliva Shaffer and Steven D. Wexner. (2013). Surgical management of crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*, 398, pp. 13–27.

Woo, V. L. (2015). Case Report Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature, 2015(Figure 1).

VI. Anexos

1 - Imagens



Figura 1- Lesões Polipoides ou Mucosal Tags (Rowland, Fleming e Bourke, 2010)



Figura 2- Edema nodular oral com aspeto de “pedra da calçada” ou Cobblestoning (Katsanos et al., 2015; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović e Mijandrušić-sinčić, 2016)



Figura 3- Mucogingivite (Rowland, Fleming e Bourke, 2010)

Manifestações Oraís da Doença de Crohn



Figura 4- Ulcerações profundas e lineares com bordos hipertróficos (Rowland, Fleming e Bourke, 2010)



Figura 5- Edema recorrente dos lábios (Rowland, Fleming e Bourke, 2010; Katsanos et al., 2015)

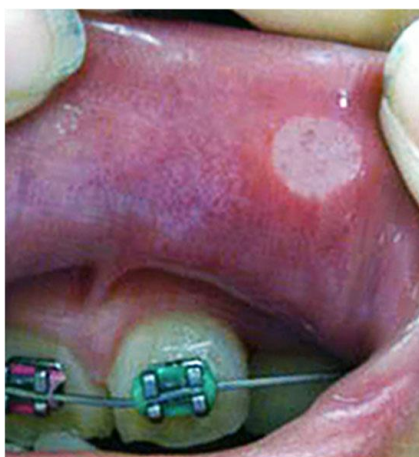


Figura 6- Úlceras Oraís Recorrentes ou Estomatite Aftosa (Laube et al., 2018)

Manifestações Oraís da Doença de Crohn



Figura 7- Pioestomatite Vegetante (Rowland, Fleming e Bourke, 2010; Katsanos *et al.*, 2015; Muhvić-urek, Tomac-stojmenović and Mijandrušić-sinčić, 2016)

2 - Tabelas

	Agudização	Manutenção
Salicilatos	1g 3 a 4 vezes por dia	1g 3 a 4 vezes por dia
Budesonido	9mg por dia	
Corticosteroides	40mg (prednisolona) por dia	
Azatioprina	2 a 3mg/Kg/dia	2 a 3mg/Kg/dia
Metotrexato	25mg/semana	15mg/semana
Infliximab	5mg/Kg às 0,2 e 6 semanas	5mg/Kg 8 em 8 semanas

Tabela 1- Doses recomendadas na doença de crohn (Portela, 2009)

Manifestações Oraís da Doença de Crohn

Doença Ligeira	Budesonido	Salicilatos
Doença Moderada	Budesonido; Corticosteroides sistémicos	Azatioprina/ Metotrexato Infliximab
Doença Severa	Corticosteroides Infliximab	Azatioprina Metotrexato

Tabela 2- Fármacos segundo gravidade da doença (Portela, 2009)

3 – Autorizações

Dear Adriano,

Of course! You can use the images from our paper. Good luck with the project.
Kind regards,

Brankica Mijandrušić Sinčić

Hello,

My name is Adriano Vilarinho and I am a fifth year student of the university Fernando Pessoa, Porto, Portugal. In the scope of the development of the dissertation project associated with a course unit I would like to include the images of the article "Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases".

I hereby request your permission to use the respective images.

Thank you in advance for your attention and I wait your answer

Best regards,

Adriano Vilarinho

Colombel, Jean-frederic

para eu ▾

09:15 (há 9 horas)



inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#)

[Desativar para mensagens em: inglês](#) ▾

OK
JFC



Manifestações Orais da Doença de Crohn

Adriano Vilarinho

19:33 (há 3 horas) ★

Hello, My name is Adriano Vilarinho and I am a fifth year student of the university Fernando Pessoa, Porto, Portugal. In the scope of the development of th...

Rupert Leong

23:01 (há 24 minutos) ☆ ↩ ⋮

para eu ▾

🗨️ inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#)

[Desativar para mensagens em: inglês](#) ×

Dear Adriano,

No problem but the journal owns the copy right. Should be ok if you reference each Figure.

Regards

Rupert

Hello,

My name is Adriano Vilarinho and I am a fifth year student of the university Fernando Pessoa, Porto, Portugal. In the scope of the development of the dissertation project associated with a course unit I would like to include the images of the article "Looking in the mouth for Crohn's disease".

I hereby request your permission to use the respective images.

Thank you in advance for your attention and I wait your answer

Best regards,

Adriano Vilarinho

Billy Bourke

sexta, 7/06, 22:

No problem from my point of view Adriano - not sure that I own the rights though - its usually the publisher?