

Axel Abraham Maarek

Manifestações orais das doenças gastrointestinais: Scoping review

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2024

Axel Abraham Maarek

Manifestações orais das doenças gastrointestinais: Scoping review

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2024

Axel Abraham Maarek

Manifestações orais das doenças gastrointestinais: Scoping review

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

(Axel Abraham Maarek)

RESUMO

Introdução: As doenças gastrointestinais, onde se inclui a doença de Crohn, a colite ulcerativa e a doença celíaca, podem ter manifestações a nível da cavidade oral. A colite ulcerativa normalmente afeta a mucosa do cólon com extensão e severidade variável enquanto a doença de Crohn geralmente envolve a porção terminal do íleo e inicial do cólon.

Objetivo: O objetivo desta *Scoping Review* é identificar e sintetizar as manifestações orais mais frequentes das doenças gastrointestinais.

Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Scopus* e *B-ON*. Foram incluídos estudos de casos clínicos, séries de casos e estudos de coorte, combinando os termos de pesquisa e respetivos termos *MeSH* com operadores booleanos (AND, OR) com limitação temporal de 2013-2023, escritos em português e inglês.

Resultados: De acordo com os critérios de inclusão e exclusão aplicados à pesquisa obteve-se um total de 23 artigos.

Conclusões: existem várias manifestações orais das doenças gastrointestinais, que podem ser úteis ao gastroenterologista no diagnóstico de pacientes com ou sem sintomas. Muitas doenças gastrointestinais apresentam sintomas orais detetáveis por dentistas e higienistas orais pelo que a gestão de pacientes com estas condições requer que o médico dentista ajuste o seu tratamento e/ou envolva outros profissionais de saúde.

Palavras-chave: “oral manifestations”, “oral lesion”, “gastrointestinal disease”, “bowel disease”, “ulcerative colitis”, “celiac disease”, “Crohn’s disease”.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal diseases, including Crohn's disease, ulcerative colitis and celiac disease, can have intra oral manifestations. Ulcerative colitis typically affects the lining of the colon with varying extent and severity, while Crohn's disease usually involves the terminal portion of the ileum and the initial portion of the colon.

Objective: The objective of this Scoping Review is to identify and synthesize the most frequent oral manifestations of gastrointestinal diseases.

Methods: The bibliographic search was carried out in the following databases: PubMed, Scielo, Scopus and B-ON. Clinical case studies, case series, and cohort studies were included, combining search terms and their MeSH terms with time-bound Boolean operators (AND, OR) from 2013-2023, written in Portuguese and English.

Results: According to the inclusion and exclusion criteria applied to the research, 23 articles were analyzed.

Conclusions: There are several oral manifestations of gastrointestinal diseases, which can be useful to the gastroenterologist in diagnosing patients with or without symptoms. Many gastrointestinal diseases have oral symptoms detectable by dentists and oral hygienists, so the management of patients with these conditions requires the dentist to adjust their treatment and/or involve other healthcare professionals.

Keywords: “oral manifestations”, “oral lesion”, “gastrointestinal disease”, “bowel disease”, “ulcerative colitis”, “celiac disease”, “Crohn’s disease”.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, pretendo expressar a minha gratidão à minha orientadora, Carolina Venda Nova, pela sua notável paciência, amabilidade, prontidão e pela excepcional qualidade do seu suporte. Queria agradecer por me responder sempre muito rapidamente e isso é um luxo para um aluno e que nos permite fazer um bom trabalho porque sabemos que os professores estão muito ocupados. A sua orientação foi contínua e repleta de confiança desde o princípio. A sua expertise e paciência foram fundamentais para a conclusão bem-sucedida desta tese. Agradeço sinceramente por ter acreditado em mim.

À Universidade Fernando Pessoa, expresso a minha profunda gratidão pela infraestrutura académica excepcional e pelo ambiente estimulante que proporcionaram. As oportunidades de aprendizagem e as instalações de pesquisa contribuíram significativamente para o meu desenvolvimento académico. Queria agradecer a todos os professores desta universidade sem os quais eu não teria chegado a esta fase e sem os quais não teria tido a aprendizagem que tenho hoje.

Quero também expressar a minha mais profunda gratidão aos meus pais, meu pai, Serge, e minha mãe, Doriane, cujo apoio inabalável foi a luz que guiou cada passo desta jornada académica. As suas palavras de incentivo, amor incondicional e sacrifícios incansáveis foram os pilares que sustentaram o meu caminho até a conclusão desta tese. Meu pai, Serge que é cirurgião-dentista, com a sua sabedoria e orientação, sempre esteve presente para oferecer conselhos valiosos, inspirando-me com o seu exemplo de determinação e dedicação. A sua presença constante foi a âncora que me deu confiança nos momentos desafiadores. Minha mãe, Doriane, é a personificação do apoio incondicional. A sua paciência, gentileza e compreensão foram fundamentais para a minha jornada académica. As suas palavras de encorajamento foram como um bálsamo nos períodos de dúvida, proporcionando a força necessária para perseverar. Agradeço do fundo do coração por terem sido os melhores pais que alguém poderia desejar. Esta conquista é tanto de vocês quanto é minha. Vocês são a inspiração por trás de cada linha escrita, e esta tese é dedicada a vocês com imenso amor e gratidão.

Quero expressar minha profunda gratidão aos meus irmãos Jonathan e Jordan e à minha irmã Emmanuelle, cujo apoio e vínculo familiar foram a espinha dorsal desta jornada académica. À medida que enfrentava desafios académicos, a vossa presença e o estímulo constante foram

fontes de força. Aos meus irmãos, agradeço por serem os meus confidentes e por compartilharem a jornada com entusiasmo. As suas palavras de encorajamento e apoio prático foram essenciais para superar obstáculos. À minha irmã, expresso a minha gratidão pela sua compreensão única e carinho incondicional. O seu apoio constante e amor foram um alicerce que me permitiu enfrentar desafios académicos com confiança. Esta conquista não seria completa sem a vossa contribuição valiosa, meus queridos irmãos e irmã. Este trabalho é dedicado a cada um de vocês, como uma expressão de profunda gratidão pela força e alegria que vocês trouxeram à minha jornada académica. Muito obrigado por serem fontes constantes de apoio e inspiração.

Agradeço aos amigos leais que estiveram ao meu lado durante os altos e baixos desta jornada. Ao Dan, Michael, Gad, Dan, Julien, Zachary, Yonathan, agradeço a camaradagem e o apoio mútuo que foram a bússola que me guiou nos momentos desafiadores. As suas risadas e palavras de incentivo tornaram cada etapa mais leve. Cada riso compartilhado e cada conversa motivadora foram a luz que iluminou os dias mais difíceis. A camaradagem e a compreensão que recebi de vocês foram verdadeiramente inspiradoras. Lembro-me de todas aquelas horas que trabalhámos juntos, daqueles momentos de stresse, daqueles momentos na véspera do exame em que nos questionávamos. Esta conquista não seria a mesma sem a presença constante e o suporte inabalável de amigos tão incríveis. Este trabalho é dedicado a cada um de vocês, que tornaram esta jornada não apenas académica, mas também repleta de momentos inesquecíveis de amizade e apoio mútuo. Muito obrigado por fazerem parte deste percurso.

Agradeço à cidade do Porto. O Porto não é apenas um local de aprendizagem, mas uma fonte de inspiração e enriquecimento cultural. Agradeço à cidade pelas suas paisagens encantadoras, pela rica história que se manifesta em cada rua e pela atmosfera acolhedora que tornou esta jornada académica única. Aos habitantes do Porto, agradeço por compartilharem a vossa hospitalidade e amabilidade, tornando-me parte integrante da comunidade. A vibrante vida cultural e as experiências enriquecedoras que esta cidade oferece contribuíram significativamente para o meu crescimento académico e pessoal. Esta tese é dedicada não apenas aos meus estudos, mas também ao Porto, uma cidade que se tornou um lar temporário repleto de memórias inesquecíveis. Agradeço ao Porto por moldar esta fase da minha vida com a sua beleza, diversidade e calor humano. Muito obrigado, Porto, por ser um capítulo fundamental desta jornada académica.

Por último, dedico palavras especiais à minha querida Iris. O seu apoio inabalável, compreensão e amor foram o alicerce emocional que me permitiu concentrar-me nos desafios académicos. Cada conquista é também sua, e sou grato por te ter ao meu lado. Obrigado por estar sempre ao meu lado, apesar dos momentos difíceis, porque os estudos e o stresse nem sempre foram fáceis. Obrigado pela paciência porque eu sei que exijo muita paciência, tu me ensinaste a ficar menos stressado e agradeço por isso porque me ajudou muito na aprendizagem e na gestão dos exames.

Esta jornada académica foi enriquecida pelos corações generosos que me rodearam e levo comigo não apenas conhecimento adquirido, mas também lições preciosas sobre a importância da comunidade e do apoio mútuo. Agradeço a todos por fazerem parte desta jornada significativa, e estou ansioso para compartilhar os frutos deste esforço coletivo no futuro.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xiv
LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS	xv
I. INTRODUÇÃO	1
1. Doenças Gastrointestinais.....	1
i. Doença de Crohn	1
a. Manifestações Orais	3
ii. Colite Ulcerativa	4
a. Manifestações Orais	7
iii. Doença Celíaca	8
a. Manifestações Orais	10
b. Objetivos	11
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
1. Estratégia de Pesquisa	12
2. Questão de Pesquisa	12
3. Resultados e fluxograma PRISMA.....	13
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14

1. Manifestações Oraís da Doença de Crohn.....	14
i. Ulcerações aftosas	15
ii. Cobblestoning.....	15
iii. Ulcerações profundas	15
iv. Alterações na saliva	16
v. Quielite Angular	16
vi. Cáries.....	16
2. Manifestações Oraís da Colite Ulcerativa	17
i. Ulcerações aftosas	17
ii. Pioestomatite Vegetante	18
iii. Quielite Angular	18
iv. Alterações de paladar.....	19
v. Xerostomia e halitose	19
vi. Periodontite.....	19
3. Manifestações Oraís da Doença Celíaca	20
i. Ulcerações aftosas	21
ii. Alterações na língua	22
iii. Boca ardente	23
iv. Alterações na saliva	24
v. Queilite angular	24
vi. Defeitos em esmalte.....	25

vii. Cárie e presença de placa bacteriana	27
viii. Alteração na erupção dentária.....	27
4. Importância do médico dentista no contexto de doença intestinal inflamatória.....	27
i. Anamnese.....	28
ii. Exame clínico	28
iii. Exames complementares de diagnóstico	29
iv. Correspondência com o médico de família e equipas de gastroenterologia	29
v. Tratamento e monitorização do paciente a longo prazo	30
IV. CONCLUSÃO	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma PRISMA com informações sobre as diferentes etapas da seleção dos artigos	13
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de Montreal da doença de Crohn	2
Tabela 2: Classificação quanto à severidade da colite ulcerativa	5
Tabela 3: Critérios de Truelove e Witts modificados	6
Tabela 4: Resultados das manifestações orais da doença de Crohn.....	14
Tabela 5: Resultados das manifestações orais da Colite Ulcerativa	17
Tabela 6: Resultados das manifestações orais da doença celíaca	20

LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

DC	Doença Celíaca
DCr	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
EAR	Estomatite Aftosa Recorrente
GC	Grupo Controlo
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
tTG	Transglutaminase Tecidual
UC	Colite Ulcerativa

I. INTRODUÇÃO

1. Doenças Gastrointestinais

As doenças gastrointestinais são um conjunto de doenças que afetam o trato gastrointestinal e onde se incluem as doenças inflamatórias intestinais e também a doença Celíaca.

A doença inflamatória intestinal (DII) inclui a doença de Crohn (DCr) e a Colite ulcerativa (UC) e onde a etiopatogênese envolve uma resposta inflamatória imuno-mediada em indivíduos geneticamente predispostos a um gatilho ambiental que interage com a flora intestinal e afeta primariamente o trato digestivo (Khozeimeh *et al.*, 2021; Hulla e Escudier, 2019).

As lesões orais são comuns em pacientes com DII, com uma prevalência variando de 5% a 50%. Estas podem representar uma manifestação oral da DII, bem como um efeito colateral dos medicamentos utilizados para tratar a doença intestinal (Ribaldone *et al.*, 2020).

i. Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar o trato gastrointestinal desde a cavidade oral até ao reto, sendo a região do íleo-colon a mais afetada (Pecci-Lloret *et al.*, 2023; Ballester Ferré, Boscá-Watts e Pérez, 2018). A doença de Crohn é o resultado da interação de vários fatores genéticos e ambientais incluindo a composição da microflora intestinal (Torres *et al.*, 2017).

Estima-se que a incidência da doença de Crohn seja de 320 pessoas por cada 100000 habitantes, mas existem algumas diferenças a nível geográfico (Jajam, Bozzolo e Niklander, 2017; Padmavathi *et al.*, 2014). Por exemplo, a incidência é de 7 para 100000 habitantes nos Estados Unidos e de 15 para 100000 habitantes no Canadá (Papacosta *et al.*, 2017).

Em termos epidemiológicos, a Doença de Crohn afeta de igual forma homens e mulheres. A sua idade de início tem um pico entre os 20 e os 40 anos de idade e entre os 50 e os 60 anos de idade sendo que a incidência e prevalência da doença aumentaram significativamente a nível mundial (Pecci-Lloret *et al.*, 2023; Eckel *et al.*, 2017).

Os principais sintomas que levam a uma suspeita de doença de Crohn são dor abdominal e diarreia crônica que acaba por levar à perda de peso, podendo ser observada em 60–70% dos

doentes. Nas crianças pode dificultar o crescimento, pelo que aliado a outros sinais e sintomas, pode levar à suspeita de Doença de Crohn (Woo, 2015; Eckel *et al.*, 2017).

A classificação de Montreal (Tabela 1) é neste momento a mais aceite para categorizar os doentes (Kuenzig *et al.*, 2022) consoante a idade (A) em que recebem o diagnóstico, a localização da doença (L) e o seu comportamento clínico (B) (Torres *et al.*, 2017).

Tabela 1: Classificação de Montreal da doença de Crohn

Variáveis	Classificação
Idade de diagnóstico (A)	A1 <16 anos
	A2 17-40 anos
	A3 >40 anos
Localização (L)	L1 íleo terminal
	L2 cólon
	L3 íleo e cólon
	L4 tubo digestivo superior
Comportamento (B)	B1 não estenosante e não penetrante
	B2 estenosante
	B3 penetrante

A Doença de Crohn pode ainda ser classificada quanto à sua atividade de acordo com a *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI). A doença é considerada como em remissão se apresentar uma pontuação abaixo de 150, na fase ativa com pontuação entre 151-450 e grave se a pontuação for superior a 450 (Lahiff *et al.*, 2013).

O tratamento da doença de Crohn é focado no controlo das manifestações intestinais sendo efetuada a administração de fármacos (esteroides, imunossupressores e agentes biológicos). Contudo, em alguns casos é necessária intervenção cirúrgica (Jajam, Bozzolo e Niklander, 2017; Veauthier e Hornecker, 2018).

a. Manifestações Oraís

As manifestações orais são comuns na doença de Crohn e podem apresentar-se como o primeiro sintoma. Os primeiros sintomas incluem úlceras aftosas, vermelhidão, edema e dor (Pecci-Lloret *et al.*, 2023).

As manifestações orais podem ser resultado da própria doença, da terapêutica ou resultado das deficiências dos nutrientes (por exemplo ferro, vitamina B12 e ácido fólico) sendo que as áreas mais afetadas são a mucosa, gengiva, lábios e área vestibular. São mais frequentes no sexo masculino e nas crianças (Hullah e Escudier, 2019; Muhvic-Urek, Tomac-stojmenovic e Mijandrusic-Sincic, 2016).

A prevalência de lesões orais é relatada numa faixa de 5–50% sendo que na população pediátrica tem sido relatada uma prevalência de 7% a 23% (Ribaldone *et al.*, 2020; Lauritano *et al.*, 2019; Katsanos *et al.*, 2015).

Existem manifestações específicas e não específicas, sendo que a diferença reside na inflamação e granulomatossidade no caso de manifestações específicas (Pecci-Lloret *et al.*, 2023). Estas lesões incluem mucosa com aspeto de calçada, úlceras profundas, hiperplasia gengival, aftas orais, queilite angular, eritema perioral entre outros (Padmavathi *et al.*, 2014).

As lesões específicas são raras e as mais comuns são:

Mucosa oral com aspeto de pedras da calçada ou “Cobblestoning”: lesões normalmente encontradas na mucosa oral posterior e labial, em forma de cubo com aspeto de pedras da calçada. As lesões são firmes à palpação, dolorosas e podem interferir com a fala e mastigação sendo consideradas patognomónicas da Doença de Crohn (Ribaldone *et al.*, 2020; Jajam, Bozzolo e Niklander, 2017; Tan *et al.*, 2016; Lankarani, Sivandzadeh e Assanpour, 2013).

Úlceras profundas e lineares: As úlceras profundas e lineares são dolorosas, aparecem na profundidade do vestíbulo e podem ser delimitadas por margens hiperplásicas (Antunes *et al.*, 2015).

Fissuras labiais: corresponde ao alargamento de um ou ambos os lábios apresentando fissuras, rachaduras ou crostas (Jajam, Bozzolo e Niklander, 2017; Tan *et al.*, 2016).

Mucogengivite: A gengiva pode tornar-se edematosa, granular e hiperplásica. Toda a gengiva até a linha mucogengival pode estar envolvida (Ribaldone *et al.*, 2020; Woo, 2015; Lankarani, Sivandzadeh e Assanpour, 2013).

A Granulomatose Orofacial é uma condição que pode estar associada à doença de Crohn, já que se estima que 1% dos doentes com doença de Crohn apresentem granulomatose orofacial (Hulla e Escudier, 2019). A granulomatose orofacial geralmente apresenta-se com inchaço difuso crónico dos lábios ou metade inferior da face, ulceração oral, gengivite hiperplásica e marcas da mucosa devido à inflamação granulomatosa de causa desconhecida, principalmente em homens jovens na idade de 14 – 20 anos (Rogler *et al.*, 2021; Hulla e Escudier, 2019).

A lesão não específica mais comum é:

Estomatite Aftosa Recorrente (EAR): a EAR é uma condição comum e é relatada em cerca de 20 a 30% dos casos da doença de Crohn. Afeta a mucosa não-mastigatória, mucosa das bochechas, lábios, a parte lateral e ventral da língua, gengiva, e, ocasionalmente, o palato mole (Cui *et al.*, 2016). Clinicamente observamos umas lesões rasas, redondas ou ovaladas, de tamanho variável, com conteúdo líquido, bordos vermelhos e com o interior da lesão de cor branca (Dedic *et al.*, 2015).

ii. Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa é também uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal e juntamente com a doença de Crohn é um dos principais tipos da família das doenças inflamatórias intestinais (DII). Embora a sua etiologia ainda não tenha sido completamente determinada, os fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença incluem predisposição genética, fatores ambientais, desregulação do sistema imunológico, desbiose e desnutrição (Li *et al.*, 2022).

A colite ulcerativa caracteriza-se por intermitência entre atividade e remissão das manifestações intestinais e é bastante comum nos países desenvolvidos, particularmente na América do Norte e Europa Ocidental, com uma incidência global de 10,4 por 100.000 pessoas na Europa (Tan *et al.*, 2017; Magro *et al.*, 2017).

A colite ulcerativa apresenta um pico de incidência para idades entre os 20-30 anos e um segundo pico com menor expressão a partir dos 50 anos (Segal, LeBlanc e Hart, 2021). Embora a colite ulcerativa seja menos comum em crianças, alguns estudos têm mostrado que o número de casos tem aumentado em pacientes pediátricos e adolescentes (da Silva *et al.*, 2014).

Em cerca de 5–15% dos pacientes com DII, as avaliações endoscópicas e histológicas não conseguem distinguir entre colite ulcerativa e doença de Crohn, e estes pacientes são denominados como DII-não classificados (DII-U), ou então se as características ainda são indeterminadas após a avaliação da histologia da colectomia, pode ser descrita como colite indeterminada. A DII-U é mais comum em crianças do que em adultos. Numa pequena proporção de pacientes com colite ulcerativa, o seu diagnóstico inicial é posteriormente alterado para DII-U ou doença de Crohn (Lamb *et al.*, 2019).

Pode ser classificada consoante a extensão dos segmentos afetados sendo designada por proctite quando apenas afeta o reto, proctossigmoidite quando afeta até ao cólon sigmóide, colite esquerda quando afeta o cólon descendente e de pancolite se afeta para além do ângulo esplénico (Feuerstein e Cheifetz, 2014). Baseando em estudos populacionais, 30–60% dos pacientes com colite ulcerativa têm proctite, 16–45% têm proctossigmoidite, e 14–35% têm pancolite extensiva (Ungaro *et al.*, 2019).

Quanto à sua severidade esta pode ser classificada como remissão, ligeira, moderada ou severa. Esta classificação baseia-se no número de dejeções por dia bem como na presença ou ausência de sangue nas fezes e é denominada por classificação de Montreal – Tabela 2 (Feuerstein e Cheifetz, 2014; Magro *et al.*, 2017).

Tabela 2: Classificação quanto à severidade da colite ulcerativa

Severidade	Designação	Definição
S0	Remissão	Sem sintomas
S1	Ligeira	Dejeções até 4 vezes por dia podendo apresentar sangue ou não
S2	Moderada	Mais que 4 dejeções por dia, acompanhadas de sangue
S3	Severa	Pelo menos 6 dejeções por dia, acompanhadas de sangue

A gravidade da doença também pode ser medida pela avaliação de parâmetros clínicos e bioquímicos, como mostram os critérios de Truelove e Witts modificados (Tabela 3). Endoscopicamente, o *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) é o único sistema de pontuação que está validado para avaliar a gravidade, no entanto, a pontuação de Mayo é mais comumente utilizada na prática clínica devido à sua simplicidade na aplicação – Tabela 3, adaptado de Lamb *et al*, 2019; Segal, LeBlanc e Hart, 2021.

Tabela 3: Critérios de Truelove e Witts modificados

Parâmetro	Ligeira	Moderada	Severa
Fezes sanguinolentas por dia, n	<4	4–6	>6
Pulso, batimentos por segundo	<90	≤90	>90
Temperatura, °C	<37.5	37.5–37.8	>37.8
Hemoglobina, g/dL	>11.5	11.5–10.5	<10.5
ESR, mm/h (ou CRP, mg/L)	<20 (normal)	20–30 (<30)	>30 (>30)
CRP = proteína C reativa; ESR = velocidade de hemossedimentação			

As características clínicas comuns da colite ulcerativa incluem dor abdominal, diarreia, hemorragia retal e outros sintomas gastrointestinais. Os sintomas também dependem da localização e extensão da doença. Crianças com colite ulcerativa podem ter um crescimento mais reduzido e um atraso no desenvolvimento pubertal (Tan *et al*, 2017).

A colite ulcerativa não tem cura sendo que a abordagem terapêutica apenas pretende induzir a remissão da doença e prevenir a sua reativação, diminuindo as complicações e permitindo, desta forma, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Tan *et al*, 2017).

O tratamento com medicamentos depende da severidade da doença (ligeira, moderada ou severa) e da sua extensão sendo que os medicamentos mais utilizados são os salicilatos, os corticosteroides e os imunossupressores (Feuerstein e Cheifetz, 2014; Bernstein *et al.*, 2015; Harbord *et al.*, 2017)

a. Manifestações Oraís.

Grande parte dos pacientes com colite ulcerativa pode apresentar lesões dentro da cavidade oral, que podem ocorrer antes ou paralelamente aos episódios da colite ulcerativa (Tan *et al.*, 2017).

As lesões na cavidade oral permitem que se suspeite de colite ulcerativa em primeiro lugar porque são fáceis de observar e examinar, facilitando assim o diagnóstico precoce da doença intestinal; em segundo lugar, algumas lesões orais relacionadas à colite ulcerativa que requerem diagnóstico patológico, como a pioestomatite vegetante, apresentam a vantagem de serem intuitivos para a observação e convenientes para a biópsia em comparação com outros locais (Li *et al.*, 2022).

A colite ulcerativa pode ser caracterizada por uma série de lesões orais específicas e inespecíficas (Tan *et al.*, 2017).

A pioestomatite vegetante é uma doença inflamatória mucocutânea crônica rara associada à DII e principalmente à colite ulcerativa. Desta forma, é considerada como um marcador altamente específico de colite ulcerativa (Li *et al.*, 2022). É normalmente observada na gengiva, palato duro e mole e mucosa labial sendo que as lesões apresentam-se como pústulas branco-amareladas dispostas em placas ou lineares com um formato serpentina e tem maior incidência em grupos entre os 20 e 59 anos sendo também mais observada em homens que em mulheres (Atarbashi-Moghadam, Lotfi e Atarbashi-Moghadam, 2016; Tan *et al.*, 2017).

As lesões orais inespecíficas na colite ulcerativa são mais prevalentes do que lesões específicas, incluindo úlceras aftosas recorrentes, glossite atrófica, ardor bucal, queilite angular, boca seca, alteração do paladar, halitose e periodontite (Tan *et al.*, 2017).

A lesão da mucosa oral mais comum que ocorre em pacientes com colite ulcerativa é a úlcera aftosa recorrente. Caracteriza-se pela recorrência de uma ou mais úlceras superficiais redondas ou ovoides com limites claros, rodeadas por margens vermelhas e ligeiramente elevadas, e cobertas por pseudomembranas amarelas ou brancas. As úlceras são geralmente dolorosas e afetam a mastigação, bem como a fala. As úlceras aftosas recorrentes tendem a envolver a mucosa bucal, a mucosa labial, a língua, o palato mole e outras mucosas não mastigatórias (Li *et al.*, 2022).

A glossite atrófica é uma alteração atrófica da mucosa da língua que pode exibir uma aparência brilhante com um fundo vermelho, causada pela atrofia das papilas filiformes. Apesar de poder ser uma manifestação da colite ulcerativa, parece ser mais comum o seu surgimento na doença de Crohn (Sbeit *et al.*, 2020).

A queilite angular é caracterizada por eritema, descamação, ulcerações e crostas dos cantos dos lábios e da pele adjacente (Li *et al.*, 2022).

Além destas manifestações, outros estudos relatam também alterações no paladar, na saliva, halitose e até mesmo a existência de periodontite com uma incidência superior em doentes com colite ulcerativa em relação a pessoas saudáveis ou até mesmo outras doenças inflamatórias intestinais (Ribaldone *et al.*, 2020).

Em conjunto, as manifestações orais de pioestomatite vegetante, ulcerações aftosas recorrentes, glossite atrófica, queilite angular, boca seca, alteração do paladar, halitose e periodontite podem servir de pista para o diagnóstico da colite ulcerativa. Portanto, quando os pacientes apresentam estas manifestações orais, devem ser rastreados para colite ulcerativa perguntando especificamente sobre possíveis sintomas gastrointestinais relacionados à doença durante a anamnese. Se necessário, devem ser considerados pelos gastroenterologistas análises clínicas relevantes (avaliação de anemia e inflamação), sigmoidoscopia e biópsia da mucosa intestinal para determinar a presença de colite ulcerativa e descartar a possibilidade de cancro intestinal. (Li *et al.*, 2022).

iii. Doença Celíaca

A doença celíaca é uma doença caracterizada pela intolerância permanente ao glúten que resulta em danos na mucosa do intestino delgado causados por um mecanismo autoimune. O glúten é uma proteína rica em prolina e glutamina presente no trigo (gliadina), cevada (hordeína) e centeio (secalina) (Macho *et al.*, 2017). Em diferentes partes do mundo, a sua prevalência foi estimada em aproximadamente 0,5%-1% (Lucchese *et al.*, 2023; Caio *et al.*, 2019; Van Gils *et al.*, 2017).

A doença celíaca foi inicialmente tida como uma síndrome de má absorção intestinal, no entanto, é agora considerada uma doença comum, crónica e multissistémica, que pode apresentar-se em qualquer idade (Caio *et al.*, 2019).

A doença celíaca é uma doença autoimune única, pois os seus principais elementos genéticos (antigénio leucocitário humano (HLA-DQ2 e HLA-DQ8)), o Autoantigénio envolvido (transglutaminase tecidual (tTG)) e o gatilho ambiental (glúten) são bem definidos (Caio *et al.*, 2019).

A doença celíaca é diagnosticada mais frequentemente nas mulheres e apresenta dois picos - o primeiro após a introdução de glúten nos primeiros dois anos de vida e o segundo entre os 20-30 anos (Sahin, 2021; Caio *et al.*, 2019).

O diagnóstico de Doença Celíaca é mais frequente em indivíduos com história familiar da doença ou outras doenças autoimunes. Normalmente, o processo diagnóstico envolve uma combinação de testes sorológicos (níveis de anticorpo anti- transglutaminase tecidual, anti-gliadina e anti-endomisio) testes genéticos (pesquisa de HLA DQ2 e DQ8) e biópsia da mucosa intestinal (Lucchese *et al.*, 2023).

Estudos de base populacional estimam que 1% dos norte-americanos podem ter doença celíaca, e cerca de 90% desses casos permanecem não diagnosticados (Laurikka *et al.*, 2018).

Vários subtipos de doença celíaca têm sido descritos (Parzanese *et al.*, 2017):

Forma clássica ou típica: caracteriza-se por sintomas clínicos comuns relacionados à absorção intestinal anormal. Geralmente ocorre entre 6 e 18 meses de idade, após a introdução de alimentos de desmame contendo prolaminas. A histologia mostra atrofia vilositária e hiperplasia de criptas.

Forma atípica: caracteriza-se pela prevalência de sintomas extra-intestinais com poucos ou nenhum sintoma gastrointestinal. Geralmente, é encontrada em crianças mais velhas e adultos e as características comuns de absorção anormal estão ausentes.

Forma silenciosa ou assintomática: caracteriza-se por alterações serológicas e histológicas sem evidência de sintomas clínicos. Este subtipo é frequentemente observado em indivíduos com história familiar de doença celíaca, pacientes com doenças autoimunes (diabetes tipo 1) ou genéticas associadas (síndrome de Down, Turner ou Williams).

Forma latente: É característica de indivíduos com doença celíaca assintomática prévia, embora com uma dieta que contém glúten. A serologia é positiva, mas sem atrofia vilositária ou outras anormalidades teciduais.

Forma potencial: indivíduos que nunca tiveram diagnóstico de doença celíaca, mas apresentam background genético adequado (HLA-DQ2/DQ8), serologia positiva, com histologia normal ou levemente anormal.

Forma refratária: É definida pela presença de sintomas de má absorção e atrofia vilositária que persistem 1 ano após uma dieta rigorosa sem glúten. Vários pacientes refratários nunca respondem a uma dieta isenta de glúten, outros responderam inicialmente, mas apresentam recorrência dos sintomas e danos intestinais. Dois subtipos diferentes de doença celíaca refratária têm sido reconhecidos: "Tipo 1", que apresenta uma contagem normal de linfócitos intraepiteliais e "tipo 2", que apresenta uma contagem de linfócitos intraepiteliais aberrante.

Os sintomas típicos da doença são dor abdominal, diarreia e perda de peso. A atrofia das vilosidades intestinais que se segue pode levar à má absorção de diferentes nutrientes, incluindo ferro, cálcio e vitaminas lipossolúveis. No entanto, muitas pessoas apresentam sintomas não gastrointestinais atípicos, incluindo anemia, osteoporose, irregularidades menstruais, manifestações orais e infertilidade masculina. Outros sintomas em crianças incluem atraso no crescimento, na puberdade ou o desenvolvimento da dermatite herpetiforme, específica da doença celíaca (Lucchese *et al.*, 2023; Laurikka *et al.*, 2018).

A baixa estatura é a manifestação mais comum em crianças, sendo relatado que 10%-47,5% dos pacientes pediátricos celíacos apresentam baixa estatura no momento do diagnóstico. Iniciar uma dieta sem glúten no período inicial de diagnóstico destas crianças causa um rápido crescimento e recuperação de peso, especialmente nos primeiros 6 meses (Sahin, 2021).

Os sintomas clássicos da doença celíaca ocorrem numa minoria dos pacientes celíacos, enquanto as crianças, por vezes, apresentam sintomas mínimos ou atípicos (Sahin, 2021).

a. Manifestações Orais

Tanto a mucosa oral como os dentes podem ser afetados na doença celíaca, mas não há uma manifestação oral patognomônica da doença celíaca. Deficiências nutricionais podem induzir glossite ou estomatite. Além disso, a estomatite aftosa recorrente (EAR) e os defeitos do esmalte dentário têm sido observados com maior frequência entre os pacientes com doença celíaca e podem ser parcialmente imunomediados pelo glúten (Therrien, Kelly e Silvester, 2020).

Entre as manifestações clínicas orais encontra-se defeitos no esmalte, ulcerações aftosas, alterações na língua, sensação de boca ardente, alteração na saliva, queilite angular, cárie e atraso na erupção dentária (Alsadat *et al*, 2021).

A estomatite aftosa recorrente é descrita como lesões dolorosas ovais ou arredondadas, com margens bem definidas. No entanto, não está clarificado se esta condição está relacionada aos efeitos imunológicos diretos da exposição ao glúten ou a deficiências nutricionais, como ferro, ácido fólico e vitamina B12 (Therrien, Kelly e Silvester, 2020).

Os defeitos no esmalte são defeitos na quantidade ou qualidade do esmalte que podem envolver tanto a dentição primária como a dentição decídua. Tendem a ser simétricos nos dentes similares, principalmente nos molares e nos incisivos (Cruz *et al.*, 2018).

b. Objetivos

O objetivo desta *Scoping Review* é sintetizar as manifestações orais mais frequentes das doenças gastrointestinais uma vez que as manifestações orais podem constituir uma ferramenta muito útil no diagnóstico de doenças gastrointestinais, quer para o médico dentista, que pode contribuir para o diagnóstico precoce, quer para o gastroenterologista, que podem ser úteis no controlo e monitorização da doença.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Estratégia de Pesquisa

Para realizar esta revisão de escopo, foi utilizada uma abordagem sistemática para identificar estudos relevantes. Várias bases de dados acadêmicas foram exploradas, como *PubMed*, *Scielo*, *Scopus* e *B-on*. Os critérios de inclusão abrangiam estudos que sejam casos clínicos, séries de casos e estudos de coorte, com limitação temporal dos últimos 10 anos (2013-2023), escritos em português e inglês, usando uma combinação de palavras-chave: "oral manifestations", "oral lesions", "gastrointestinal disease", "Crohn's disease", "ulcerative colitis" e "celiac disease", usando o operador booleano "AND" e "OR". A pesquisa foi limitada a artigos científicos que descreviam a relação entre as manifestações orais das três doenças gastrointestinais selecionadas e as suas possíveis causas. Revisões de literatura e revisões sistemáticas foram excluídas dos resultados, podendo ter sido utilizadas para a fundamentação teórica do tema, assim como artigos que, após a leitura do título ou resumo, foram considerados irrelevantes.

2. Questão de Pesquisa

Para estruturar e responder à questão de pesquisa, foi utilizada uma abordagem PCC (população, conceito, contexto), como recomendado pelas *guidelines* para *scoping reviews* do *Joanna Briggs Institute* (Joanna Briggs Institute, 2017). Os critérios PCC para a questão de pesquisa foram: "Quais as principais manifestações orais que ocorrem em pacientes com doenças gastrointestinais?"

População: Pacientes com doenças gastrointestinais.

Conceito: Ocorrência das manifestações orais.

Contexto: casos clínicos, series de casos e estudos de coorte que descrevam manifestações orais de doenças gastrointestinais.

3. Resultados e fluxograma PRISMA

O fluxograma (Figura 1) ilustra o fluxo de informações nas diferentes fases de uma revisão de escopo. Ele mapeia o número de artigos identificados, quais foram excluídos e quais foram incluídos (Page *et al.*, 2021).

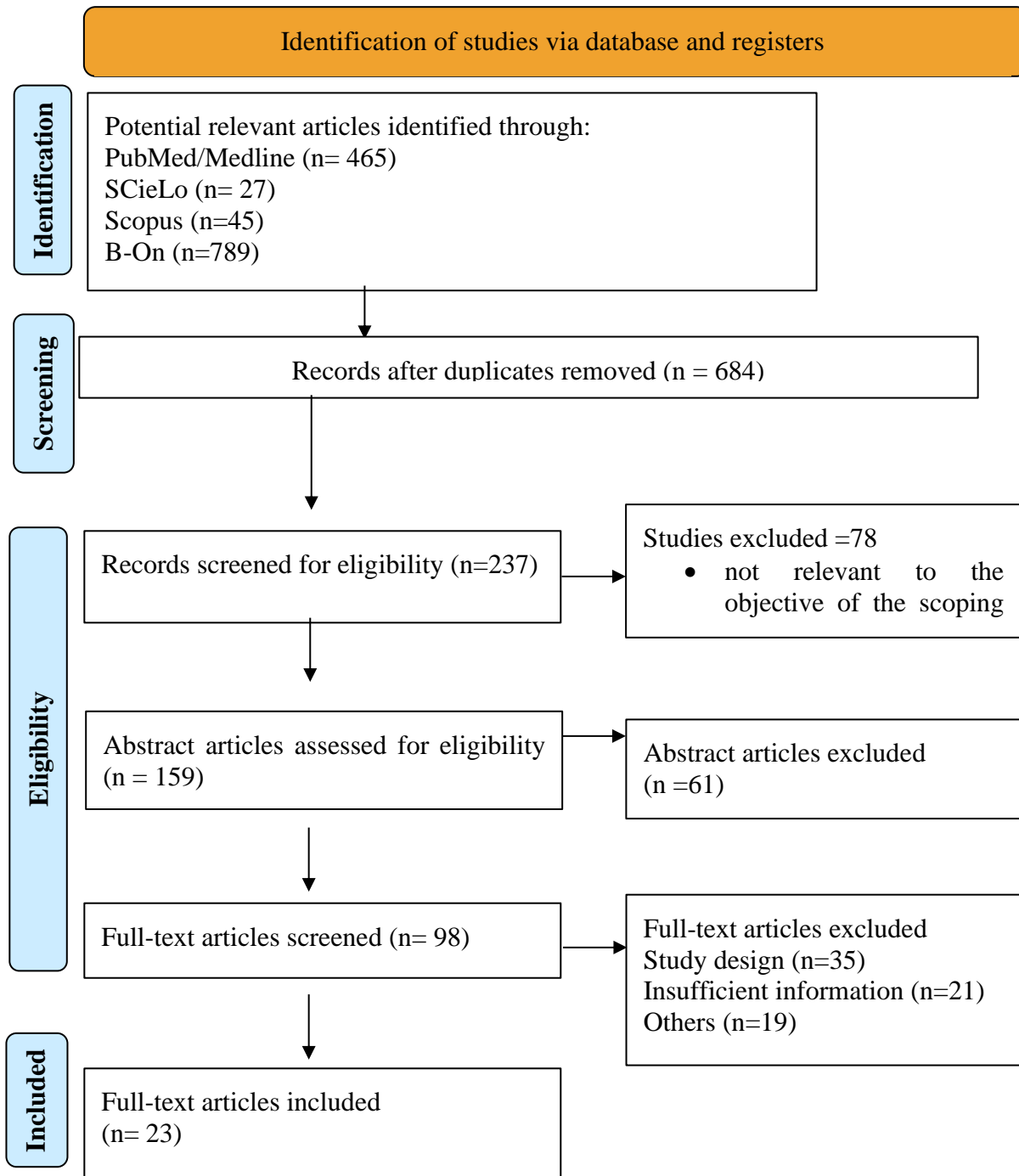


Figura 1: Fluxograma PRISMA com informações sobre as diferentes etapas da seleção dos artigos

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a fase de pesquisa sobre as manifestações orais das diferentes doenças gastrointestinais, foram selecionados 23 artigos e uma divisão dos artigos foi feita com base na doença gastrointestinal que aborda.

Quatro dos artigos selecionados abordavam tanto a Doença de Crohn como a Colite ulcerativa e por isso os seus resultados foram separados.

1. Manifestações Oraís da Doença de Crohn

Tabela 4: Resultados das manifestações orais da doença de Crohn

Artigos	Aftas	Cobble stoning	Ulceras	Saliva	Quielite angular	Cáries
Szymanska et al. (2014)			23 % Saudáveis 23 % CrD com cirurgia 27 % CrD sem cirurgia	Boca Seca: 11 % Saudáveis 29 % CrD com cirurgia 38 % CrD sem cirurgia		Maior prevalência em ambos os grupos de pacientes
Zippi et al. (2014)	1,4% CrD					
Karmiris et al. (2016)	6,9 % CrD					
Oviedo et al. (2017)	13,3 % CrD		3,3 % CrD		3,3 % CrD	
Greuter et al. (2017)	2,89 % CrD					
De Vries et al. (2018)			37,7 % CrD	Xerostomia: 9,4 % CrD		
Haaramo et al. (2019)					13 % CrD 2,1 % saudáveis	21,7 % CrD
Tan et al. (2021)				Xerostomia: 8,8 % CrD 2% Saudáveis		Maior prevalência no grupo CrD que nos controlos
Klichowska-Polonka et al. (2021)	23,5 % CrD 6,7 % saudáveis				12,2 % CrD 3,33 % saudáveis	

i. Ulcerações aftosas

As ulcerações aftosas costumam aparecer entre o lábio inferior e a gengiva e têm tendência a surgir durante surtos graves da Colite Ulcerativa, podendo desaparecer de seguida.

Pelos resultados obtidos dos diferentes artigos, encontram-se 5 artigos científicos que confirmam a presença de ulcerações aftosas recorrentes em doentes com colite ulcerativa.

O estudo de Kumar *et al* (Kumar *et al*, 2018) é o que apresenta a maior percentagem desta manifestação com 66,6%, sendo que 20 % dos doentes apresentam também líquen plano.

ii. Cobblestoning

Esta manifestação aparece normalmente na zona posterior da mucosa oral. É comum nos pacientes com Doença de Crohn mas não tem associação direta com a atividade da doença (Lankarani *et al*, 2013).

Contudo, nos resultados obtidos nenhum dos estudos apresentados refere a existência desta manifestação, o que vai de encontro ao descrito na literatura sobre a sua incidência que ronda no máximo os 6% dos doentes.

iii. Ulcerações profundas

Este tipo de úlceras distingue-se das ulcerações aftosas pois são lineares, profundas e são persistentes. Podem-se encontrar na língua ou no palato mas a zona mais frequente é o fundo do vestíbulo.

Três estudos relatam a presença de ulcerações (Szymanska *et al.*, 2014; Oviedo *et al.*, 2017; De Vries *et al.*, 2018) e com valores que vão desde 3,3 % no caso do estudo de Oviedo (Oviedo *et al.*, 2017) até 37,7 % no estudo de De Vries (De Vries *et al.*, 2018).

iv. Alterações na saliva

As alterações na saliva podem apresentar diversas causas. Nos resultados apresentados, a manifestação verificada foi a xerostomia.

No estudo de Szymanska *et al* (Szymanska *et al.*, 2014) os pacientes com doença de Crohn apresentavam uma maior prevalência desta manifestação em relação aos pacientes saudáveis. No entanto não existia diferença estatisticamente significativa entre os pacientes sujeitos a cirurgia recetiva e os pacientes que não foram sujeitos à cirurgia.

Já os outros dois estudos que relatam a presença de xerostomia (De Vries *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2021) apresentam valores abaixo dos 10 % de incidência

v. Quelite Angular

A queilite angular é uma lesão inflamatória da pele, por vezes dolorosa, localizada nas comissuras labiais. Pode provocar fissuras, vermelhidão, crostas e hemorragia e tem como etiologia a infeção por *Cândida Albicans*.

A queilite angular está estudada em apenas dois dos artigos científicos (Haaramo *et al*, 2019; Klichowska- Polonka *et al*, 2021), onde se encontra um aumento da queilite angular em doentes com doença de Crohn e que se caracterizava por vermelhidão difusa com superfície erosiva, fissurada, ulcerada ou incrustada. Esta manifestação apresentou valores idênticos nos dois estudos sendo que no estudo de Haaramo (Haaramo *et al*, 2019) foi registada em 13% de doentes do grupo com doença de Crohn contra 2,1% doentes do grupo controlo e no estudo de Klichowska- Polonka (Klichowska- Polonka *et al*, 2021) foi registada em 12,2 % de doentes do grupo com doença de Crohn contra 3,3% doentes do grupo controlo.

vi. Cáries

Nos artigos científicos estudados nesta revisão, um artigo afirma uma presença de 21, 6% de cárie em pacientes com doença de Crohn (Haaramo *et al*, 2019) e dois artigos encontram uma maior prevalência de cárie nos pacientes com doença de Crohn em relação a indivíduos

saudáveis, mas sem especificar essa prevalência (Szymanska *et al*, 2015 e Klichowska- Polonka *et al*, 2021).

É de verificar que não existem muitos resultados referentes à prevalência de lesões orais em doentes com Doença de Crohn devido à escassez de estudos que abordem apenas esta doença, existindo uma maior literatura para as DII no geral.

2. Manifestações Oraís da Colite Ulcerativa

Tabela 5: Resultados das manifestações orais da Colite Ulcerativa

Artigos	Aftas	Pioestomatite vegetante	Quielite angular	Xerostomia	Halitose	Alteração paladar	Periodontite
Zippi <i>et al.</i> (2014)	0,5 % CU						
Greuter <i>et al.</i> (2017)	11,6% CU						
Kumar <i>et al.</i> (2018)	66,6% CU 20 % com líquen plano	1,6% CU		73,3 % CU	80 % CU		Não apresenta diferenças
Goldinova <i>et al.</i> (2020)	27,5% CU 9% controlo		21,6% CU 0% controlo		29,4% CU 10 % controlo	Paladar reduzido 17,6% CU 0% controlo	
Tan <i>et al.</i> (2021)				8,6 % CU 3,7 % controlo			Não apresenta diferenças
Klichowska-Polonka <i>et al.</i> (2021)	6,3 % CU 3 % controlo		12,5 % CU 10 % controlo				Não apresenta diferenças

i. Ulcerações aftosas

As ulcerações aftosas costumam aparecer entre o lábio inferior e a gengiva e têm tendência a surgir durante surtos graves da Colite Ulcerativa, podendo desaparecer de seguida.

Pelos resultados obtidos dos diferentes artigos, encontram-se 5 artigos científicos que confirmam a presença de ulcerações aftosas recorrentes em doentes com colite ulcerativa.

O estudo de Kumar *et al* (Kumar *et al*, 2018) é o que apresenta a maior percentagem desta manifestação com 66,6%, sendo que 20 % dos doentes apresentam também líquen plano. Já Zippi *et al* (Zippi *et al.*, 2014) apresenta a incidência mais baixa, de 0,5 %, sendo também a única manifestação deste estudo que é relatada em doentes com colite ulcerativa.

Dois dos estudos (Goldinova *et al.*, 2020 e Klichowska-Polonka *et al.*, 2021) concluíram não haver diferença estatisticamente significativa entre os doentes com colite ulcerativa e os indivíduos saudáveis.

ii. Pioestomatite Vegetante

A pioestomatite vegetante é uma condição rara com o desenvolvimento de pústulas brancas ou amarelas na boca.

Nos resultados descritos apenas um estudo (Kumar *et al*, 2018) relata esta condição em doentes com colite ulcerativa e com uma incidência de 1,6 %.

iii. Quelite Angular

A queilite angular é caracterizada por eritema, descamação, ulcerações e crostas dos cantos dos lábios e da pele adjacente (Li *et al.*, 2022).

Apenas dois estudos fazem referência a esta manifestação e apresentam resultados contraditórios. Enquanto Goldinova (Goldinova *et al.*, 2020) afirma que existe uma maior prevalência em doentes com colite ulcerativa do que em doentes saudáveis, no estudo de Klichowska-Polonka (Klichowska-Polonka *et al.*, 2021) não existe diferença significativa entre os grupos, com 12 % no grupo de pacientes com colite ulcerativa e 10 % no grupo controlo.

iv. Alterações de paladar

Os doentes com colite ulcerativa também podem experimentar alterações no seu paladar.

Um único estudo (Goldinova *et al.*, 2020) mostrou sensibilidade ao paladar reduzida a sabores específicos em pessoas com colite ulcerativa. Eles experimentaram uma redução no sabor ao comer alimentos doces, salgados, amargos, umami e gordurosos. Contudo apresentavam uma percepção aumentada de sabores ácidos quando comparadas com pessoas sem a doença.

v. Xerostomia e halitose

A xerostomia pode ser causada por certos medicamentos que indivíduos portadores de colite ulcerativa tomam, incluindo corticosteroides, medicamentos antidiarreicos e anti-inflamatórios. Foi identificada em apenas dois estudos mas com resultados muito discrepantes. (Tan *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2018)

Enquanto Tan *et al* (Tan *et al.*, 2021) não identifica diferenças estatisticamente significantes entre doentes e controlos já Kumar *et al* (Kumar *et al.*, 2018) relata uma incidência de 73 % nos doentes com colite ulcerativa. Também é no mesmo estudo que é relatado um valor elevado de halitose nos pacientes (80%).

A halitose pode estar relacionada à xerostomia, pois a saliva tem tendência a remover células mortas e bactérias presentes na boca.

vi. Periodontite

A etiopatogenia da colite ulcerativa aparece em muitos aspetos semelhante à da periodontite. Ambas as doenças envolvem uma resposta inflamatória excessiva na mucosa intestinal ou oral, respetivamente, a um gatilho microbiano num hospedeiro suscetível. Adicionalmente, ambas as doenças têm em comum alguns fatores de risco e por isso tem sido relatado que pacientes diagnosticados com colite ulcerativa apresentam maior prevalência e/ou gravidade de periodontite em comparação com controlos sem doença (Li *et al.*, 2022).

Contudo, nos resultados apresentados os estudos que averiguaram a presença de periodontite nos pacientes não relatam quaisquer diferenças entre doentes com colite ulcerativa e pacientes saudáveis.

É de verificar que não existem muitos resultados referentes à prevalência de lesões orais em doentes com colite ulcerativa devido à escassez de estudos que abordem apenas esta doença, existindo uma maior quantidade de literatura para as DII no geral.

3. Manifestações Orais da Doença Celíaca

Tabela 6: Resultados das manifestações orais da doença celíaca

Artigos	Aftas	Lingua	Boca ardente	Saliva	Quielite angular	Defeitos em esmalte	Cáries	Atraso na erupção
Bramanti et al. (2014)	52% em DC 7,4% em saudáveis		14% em DC 5,55% em saudáveis		6% em DC 3,7% em saudáveis	12% em DC 5,5% em saudáveis		38% em DC 11,1% em saudáveis
Catekin et al. (2015)	44% em DC 0% em saudáveis					48% em DC 25,5% em saudáveis		
de Carvalho et al. (2015)	40,38% em DC 17,31% em saudáveis			Fluxo salivar mais baixo em 36% com DC e em 10% de saudáveis		62% em DC 16% em saudáveis	Menos cáries em DC 2,11% em DC 3,9% saudáveis	
de Queiróz et al. (2017)						55,6% em DC		
Amato et al. (2017)	53% em DC 25,5% em saudáveis					14,3% em DC 0% em saudáveis		

Artigos	Aftas	Lingua	Boca ardente	Saliva	Quielite angular	Defeitos em esmalte	Cáries	Atraso na erupção
Biçak et al. (2018)	0% em DC 16,6 % em saudáveis			Fluxo baixo em DC e pH mais elevado		66,6% em DC 0% em saudáveis	4,48% em DC 6,77% em saudáveis	33,3% em DC 0% em saudáveis
Cruz et al. (2018)	65,2% em DC 34,8% em saudáveis					68,2% em DC 31,8% em saudáveis	57,1% em DC 42,9% em saudáveis	
Zoumpoulakis et al. (2019)	40% em DC 4,4% em saudáveis	Língua geográfica: 6,6% em DC 0% em saudáveis				64,4% em DC 24,6% em saudáveis	Não apresenta diferenças	
Macho et al. (2020)						55 % em DC 27,5 % em saudáveis		
Moreau (2020)	3,86% em DC 0,76% em saudáveis					67,86% em DC		
Alamoudi (2020)								62,5% em DC 3% em saudáveis atraso na MD: 7,94 em DC 6,99 em saudáveis
Alsadat et al. (2021)	3,86% em DC 0,76% em saudáveis							

i. Ulcerações aftosas

Pelos resultados obtidos dos diferentes artigos, encontram-se 9 artigos científicos que confirmam a presença mais elevada de ulcerações aftosas recorrentes em doentes celíacos do que em pacientes sem a doença.

Cantekin *et al* (Cantekin *et al*, 2015) confirmam que há muito mais doentes celíacos (44%) que apresentam aftas quando comparados com indivíduos saudáveis (10%). Estes resultados são semelhantes aos resultados de outros autores. Só dois artigos, de Bicak *et al* e Cruz *et al* (Biçak *et al*, 2019; Cruz *et al*, 2018) não encontram relações entre as ulcerações aftosas recorrentes e a Doença Celíaca. O primeiro não encontrou doentes celíacos com Ulcerações aftosas recorrentes quando comparados com 16% encontrados em indivíduos saudáveis, tendo sugerido que esta circunstância se poderia dever a uma história clínica e a um exame físico não orientados para esta patologia. O segundo estudo concluiu não haver diferença estatisticamente significativa entre os doentes celíacos e os indivíduos saudáveis.

A ulceração aftosa recorrente caracteriza-se por múltiplas úlceras pequenas recorrentes, redondas ou ovóides com margens circunscritas, com halos eritematosos e fundo amarelos ou cinzentos, que normalmente se apresentam na infância ou adolescência.

Ainda não está estabelecido se as úlceras aftosas recorrentes são uma manifestação direta da doença celíaca ou se ocorrem devido aos efeitos indiretos da má absorção de nutrientes. Podem estar potencialmente relacionadas com deficiências de nutrientes associadas a baixo teor de ferro sérico, ácido fólico e vitamina B12 (Lucchese *et al.*, 2023).

Contudo, a presença de úlceras aftosas recorrentes não é uma manifestação que possa confirmar com certeza a presença da doença celíaca, porque pode ser devida a muitas outras deficiências. Pode apenas ter um papel no diagnóstico se estiver associado a outras manifestações específicas da doença celíaca.

ii. Alterações na língua

A língua geográfica é uma lesão oral crónica, inflamatória com etiologia desconhecida. A atrofia das papilas filiformes deixa uma área eritematosa com uma zona periférica branca, amarela ou cinzenta elevada e padrão irregular de denteação da língua.

No artigo de Zoumpoulakis *et al*, (Zoumpoulakis *et al*, 2019) a língua geográfica foi encontrada em três indivíduos com Doença Celíaca, mas a diferença com o grupo controlo não apresentava significado estatístico. No artigo de Bramanti *et al*, (Bramanti *et al*, 2014) observaram que a língua geográfica apresentava-se despapilada com superfície atrófica, e muitas vezes afetava apenas uma parte da língua, principalmente a ponta, que era delimitada por uma borda periférica

levemente elevada, branca, amarela ou cinza e esta manifestação foi encontrada em 5/50 (10%) doentes celíacos, 4/21 (19%) doentes celíacos potenciais, e 2/54 (3,7%) indivíduos de controlo. A língua geográfica (eritema migratório benigno) é uma patologia comum e, por isso, pode ser coincidência que se encontre nestes pacientes.

A superfície da língua com glossite atrófica pareceu lisa e eritematosa e os doentes referiram dificuldade em mastigar, engolir ou falar. Esta condição foi observada no artigo de Bramanti *et al* (Bramanti *et al*, 2014), em 14% doentes celíacos diagnosticados e 23,8% doentes celíacos potenciais contra 1,85% de controlos com manifestação de glossite atrófica.

No entanto encontram-se dois estudos que descrevem uma incidência maior de língua geográfica em doentes celíacos (Macho *et al*, 2017; Van Gils, 2017) e três estudos que encontram também uma presença superior de glossite atrófica em indivíduos celíacos (Macho *et al*, 2017; Van Gils *et al*, 2017; Paul *et al*, 2016).

A língua geográfica e a glossite atrófica podem ocorrer secundariamente a uma deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina deficiência de B12, resultante de má absorção intestinal, e então não são manifestações específicas exclusivas da doença celíaca (Macho *et al*, 2017; Paul *et al*, 2016).

iii. Boca ardente

Encontramos um artigo que relata a queixa de ardor na mucosa oral em doentes celíacos. Bramanti *et al* demonstra num artigo que a sensação de língua ardente foi encontrada em 14% dos doentes, 9,5% em potenciais doentes e 5,55% em saudáveis (Bramanti *et al*, 2014).

A boca ardente é caracterizada por sensações de formigueiro oral, dormência e mesmo sensação de ardor e dor intensa, associados a sinais de eritema e edema das papilas filiforme da ponta da língua.

A sensação de boca ardente pode então estar ligada às manifestações orais da Doença Celíaca, mas devem realizar-se exames complementares para confirmar a associação com a doença celíaca e não ao estado potencial anémico do doente. A síndrome de boca ardente é um diagnóstico feito por exclusão (ICOP, 2020), ou seja, se estes indivíduos apresentam

justificação para as manifestações de sintomas de boca ardente não se pode chamar síndrome de boca ardente.

iv. Alterações na saliva

As alterações na saliva podem manifestar-se de várias formas: alteração do pH, capacidade tampão ou diminuição do fluxo salivar.

Sobre as alterações do pH, o artigo de De Carvalho *et al* (De Carvalho *et al*, 2015) encontra um valor médio de pH inferior no grupo dos doentes celíacos e o artigo de Bicak *et al* (Biçak *et al*, 2019) demonstra uma média de pH mais elevado em doentes celíacos, mas nenhum deles consegue explicar a causa da alteração do pH.

No que diz respeito às diferenças de fluxo salivar, encontramos um fluxo geralmente diminuído nos doentes celíacos em dois artigos diferentes (Biçak *et al*, 2019; De Carvalho *et al*, 2015). Além disso, no artigo de Cruz *et al*, (Cruz *et al*, 2018) havia mais de 86,7% dos doentes celíacos que apresentavam sensação de boca seca diariamente contra apenas 13,3% dos saudáveis.

Os doentes com doença celíaca sofrem mais frequentemente da síndrome de Sjögren do que os controlos saudáveis. A xerostomia pode estar relacionada não só com a taxa de fluxo salivar, mas também com o conteúdo orgânico e inorgânico da saliva.

Finalmente, sobre uma possível diminuição da capacidade tampão da saliva, encontramos dois artigos que não referem nenhuma diferença entre indivíduos saudáveis e celíacos (Biçak *et al*, 2019; De Carvalho *et al*, 2015) pelo que uma possível alteração da capacidade tampão não pode ser considerada como uma manifestação da doença celíaca.

v. Queilite angular

A queilite angular é uma lesão inflamatória da pele, por vezes dolorosa, localizada nas comissuras labiais. Pode provocar fissuras, vermelhidão, crostas e hemorragia e tem como etiologia a infeção por *Cândida Albicans*.

A queilite angular está estudada em apenas um dos artigos científicos (Bramanti *et al*, 2014), onde se encontra um aumento da queilite angular em doentes celíacos e caracterizava-se por vermelhidão difusa com superfície erosiva, fissurada, ulcerada ou incrustada. Esta manifestação foi registada em 6% de doentes do grupo com doença celíaca e 9,5% de doentes do grupo potencialmente celíaco contra 3,7% doentes do grupo controlo.

Comparando com revisões sistemáticas já existentes, a queilite angular pode surgir devido ao desenvolvimento de deficiências nutricionais de algumas vitaminas, ferro e ácido fólico que são decorrentes da doença Celíaca (Macho *et al*, 2017; Paul *et al*, 2016; Van Gils *et al*, 2017).

vi. Defeitos em esmalte

Os defeitos em esmalte dentário são caracterizados principalmente por cavidades ou fissuras e por vezes perda completa do esmalte. Esses defeitos específicos do esmalte têm que ser simétrica e cronologicamente detetáveis nos quatro quadrantes da dentição. Outros defeitos do esmalte (descolorações, hipoplasia ou opacidades) que não sejam simétricas nem cronológicas e que não estejam presentes nos mesmos dentes de ambas as arcadas são consideradas pouco específicos (Macho *et al*, 2017).

Os defeitos estruturais do esmalte dentário podem ser diversos e podem manifestar-se como hipoplasia (distúrbios funcionais), bem como hipomineralização (distúrbios qualitativos). Para fins de avaliação dessas alterações, Aine *et al.*, (citado em Moreau *et al*, 2020) classificaram os defeitos específicos do esmalte nos graus I-IV de acordo com a gravidade do seu aspeto clínico (I=descolorações de esmalte/Hipo mineralização, II=defeitos secundários/hipoplasia, III=defeitos característicos evidentes/descoloração e IV=defeitos secundários graves/forma alterada).

Todos os artigos analisados concordam com o fato de a maioria dos defeitos encontrados serem de tipo I simétrica segundo a classificação de Aine e que quase todos são manifestações típicas da doença celíaca.

Um artigo em particular, de Bramanti *et al*, (Bramanti *et al*, 2014) compara a frequência de presença de defeitos específicos e defeitos não específicos. A presença de defeitos não específicos do esmalte foi registada em 12% de doentes celíacos contra 4,7% de indivíduos celíacos potenciais, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas entre os dois

grupos. Também 5,55% de indivíduos saudáveis apresentaram defeitos não específicos do esmalte, que não foram simétricos nem cronológicos nas hemiarquadas. Os defeitos específicos do esmalte eram simétricos e cronológicos bem como os defeitos estruturais que envolviam os mesmos dentes em ambas as arcadas. Estavam completamente ausentes nos controles saudáveis, tendo sido registados em diferentes quantidades entre os grupos celíacos e potencialmente celíacos. Um total de 48% de doentes celíacos verificados mostrou defeitos específicos contra 19% de indivíduos celíacos potenciais com diferença estatisticamente significativa.

Os defeitos de esmalte dentários, associados à doença celíaca, têm sido explicados por dois mecanismos etiopatogénicos (Cruz *et al*, 2018):

1. Má absorção devido à doença provoca uma alteração do metabolismo fosfo-cálcio e consequentemente hipocalcemia, que poderá ser a causa de defeitos de esmalte em doentes celíacos, pela influência na mineralização dentária durante a odontogénese, tanto em dentes decíduos como em dentes permanentes.
2. Resposta autoimune: de acordo com essa teoria, o antigénio, ou seja, o glúten, ligado a moléculas classe II do complexo de histocompatibilidade maior, produz uma resposta autoimune, mediada por linfócitos, contra o órgão do esmalte através da libertação de anticorpos.

Um estudo (de Queiróz *et al.*, 2017) não foi capaz de encontrar uma associação positiva entre a idade de introdução da dieta sem glúten e o padrão de defeitos em esmalte dentário, partindo do princípio que os indivíduos que eram diagnosticados posteriormente teriam um maior número de defeitos de esmalte dentário.

Outros resultados demonstraram que os defeitos de esmalte foram mais frequentes em indivíduos que iniciaram uma dieta sem glúten mais cedo. Isso pode ser explicado pelo fato de que quando um doente é diagnosticado mais jovem, ele tem um fenótipo mais grave relacionado à DC, como diarreia crónica, perda de peso, dor e distensão abdominal, que provavelmente estão associados às manifestações orais (de Queiróz *et al*, 2017).

vii. Cárie e presença de placa bacteriana

Nos artigos científicos estudados nesta revisão, um artigo afirma uma presença elevada de cárie em doentes celíacos (Catekin *et al*, 2015), dois artigos encontram uma diminuição de cárie (De Carvalho *et al*, 2015 e Biçak *et al*, 2018) e três não encontram diferença entre os grupos (Zoumpoulakis *et al*, 2019; Khalaf, 2020; Cruz *et al*, 2018).

Nas revisões de literatura, dois artigos também confirmam um aumento de presença de cárie em doentes (Paul *et al*, 2016; Van Gils *et al*, 2017).

viii. Alteração na erupção dentária

O atraso na erupção dentária pode ser um sinal de malnutrição devido à intolerância ao glúten. Como as crianças que têm doença celíaca estão frequentemente sujeitas a perda de peso e têm menor crescimento quando comparadas com as crianças saudáveis, é possível que o desenvolvimento dos dentes também esteja sujeito a um atraso (Lucchese *et al.*, 2023).

O atraso na erupção dentária foi encontrado em três dos artigos selecionados. Foi descrita no artigo de Biçak *et al* (Biçak *et al*, 2019) onde 33,3% dos doentes com Doença Celíaca apresentam atraso na erupção enquanto as crianças saudáveis não tinham atraso na erupção dentária. Também o artigo de Bramanti (Bramanti *et al.*, 2014) chega à mesma conclusão, com 38% dos pacientes com Doença Celíaca a apresentar atraso na erupção dentária. Já o artigo de Alamoudi *et al* (Alamoudi *et al.*, 2020), crianças com doença celíaca apresentaram atraso no desenvolvimento dentário (DDM) de $0,66 \pm 0,91$ anos ($7,94 \pm 10,94$ meses) quando comparadas a controles saudáveis, que apresentaram maturidade dentária avançada de $0,58 \pm 0,73$ anos ($6,99 \pm 8,77$ meses).

4. Importância do médico dentista no contexto de doença intestinal inflamatória

As manifestações orais das diversas doenças gastrointestinais podem surgir com a doença ou ser resultado do tratamento medicamentoso aplicado, mas também podem surgir ainda antes das manifestações a nível intestinal e, sabendo-se que existem complicações com o diagnóstico

tardio destas doenças torna-se fundamental a existência de orientações que permitam suspeitar precocemente da sua existência.

Desta forma, é importante que o médico dentista tenha conhecimento sobre as várias manifestações orais deste conjunto de doenças para que se possa realizar um possível diagnóstico da doença na sua forma inicial, e por esta razão, os patologistas orais e os médicos dentistas têm um papel fundamental no encaminhamento do doente para um médico especialista.

i. Anamnese

Uma das primeiras etapas do processo de diagnóstico associado a lesões orais é a recolha da sua história médica detalhada do paciente. Desta forma, os médicos dentistas devem questionar sobre os sintomas associados e a história familiar de doenças gastrointestinais que representam fatores etiológicos prováveis associados a lesões orais.

Para se obter o historial do paciente deve-se utilizar uma abordagem cronológica. A anamnese deve incluir o seguinte (Greenwood e Meechan, 2014):

- Quando a lesão/condição surgiu pela primeira vez;
- A duração geral e a progressão da lesão, incluindo se é episódica ou constante;
- A natureza de quaisquer sintomas apresentados pelo paciente;
- Quaisquer sinais ou sintomas sistémicos, como febre, perda de peso, queixas abdominais
- Tratamentos anteriores, com sucesso ou fracasso.

ii. Exame clínico

Além da anamnese, é bastante importante para o diagnóstico precoce de doenças gastrointestinais a realização de um exame clínico de toda a cavidade oral. Com o auxílio de ferramentas digitais, tiram-se fotografias e fazem-se vídeos extra e intra orais para registar o

estado das estruturas da boca, o que irá permitir a observação da evolução das lesões observadas em futuras consultas dentárias.

iii. Exames complementares de diagnóstico

Na análise de lesões orais, os dados obtidos durante a anamnese e o exame clínico, embora sejam importantes, muitas vezes não são suficientes para a conclusão de um diagnóstico, havendo a necessidade de se solicitar exames complementares. Entre os exames complementares, um que é bastante importante para a confirmação de diagnósticos é a biópsia, um exame simples e de fácil execução que poderá fornecer um resultado decisivo quanto ao tipo de lesão observada.

Neste sentido, o médico-dentista tem um papel fundamental, pois a realização da biópsia, seguida de um exame histopatológico, permite reconhecer precocemente as alterações que acometem a cavidade oral, mediante a distinção de lesões existentes, sendo, dessa forma, indispensável para o planeamento, acompanhamento e tratamento adequado.

iv. Correspondência com o médico de família e equipas de gastroenterologia

Após a suspeita da existência de uma doença gastrointestinal por parte do médico-dentista é importante o encaminhamento do paciente para o médico de família ou gastroenterologista onde se possa confirmar o diagnóstico através da realização de vários exames complementares:

- **Analises clínicas:**
 - Analises ao sangue podem mostrar sinais de inflamação, como níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS); presença de anemia; analises específicas de anticorpos.
 - Exames de fezes: podem detetar sangue oculto nas fezes e ajudar a descartar infeções gastrointestinais

Além disso, durante a colonoscopia ou endoscopia, o gastroenterologista pode realizar biópsias, recolhendo pequenas amostras de tecido para análise microscópica. Isso irá ajudar a confirmar o diagnóstico e a diferenciar entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa.

Já no contexto de uma DII conhecida, o aparecimento de lesões orais deve levar a que o médico dentista comunique com o gastroenterologista para reavaliar a patologia sendo que a biópsia oral poderá confirmar se a lesão está relacionada à patologia ou ao seu tratamento. Na maioria dos casos, exames complementares (outras biópsias, análises biológicas, exames radiológicos, check-ups de extensão do trato digestivo) devem ser realizados para eliminar diagnósticos diferenciais (Thomas *et al.*, 2021).

O diagnóstico correto representa um grande impacto na gestão não só das DII, mas também das lesões orais, pelo que a estreita colaboração entre especialistas orais e gastroenterologistas é essencial para responder às queixas dos pacientes, prevenir o não agravamento do estado intestinal e melhorar a qualidade de vida geral do paciente.

v. Tratamento e monitorização do paciente a longo prazo

O tratamento das lesões orais em pacientes com doenças gastrointestinais pretende reduzir a dor, acelerar a cicatrização das lesões e prevenir infeções secundárias e depende bastante da etiologia, gravidade da lesão e sintomatologia sendo que as opções de tratamento incluem medicações tópicas e/ou sistémicas (Thomas *et al.*, 2021).

O tratamento em pacientes com doenças gastrointestinais pode incluir:

- Consultas dentárias de prevenção ou de rotina de forma frequente para evitar a destruição dos tecidos moles e duros; os pacientes com inflamação e dor estão mais suscetíveis a acumulação de placa bacteriana;
- Tratamento com corticosteroides tópicos para diminuir a inflamação da mucosa e consequentemente da dor associada;
- Tratamento com antifúngicos, caso se verifique a presença de candidíase (queilite angular, por exemplo);

O médico dentista deve proporcionar ao paciente informação sobre hábitos de higiene que deve ter e pode sugerir o aumento do número de consultas de forma a tentar controlar as manifestações. Poderá também colaborar com o gastroenterologista ou pediatra de forma a poder proporcionar a melhor qualidade de vida ao paciente (Tan *et al.*, 2022).

IV. CONCLUSÃO

Atendendo aos resultados obtidos nesta *scoping review* conclui-se que existem várias manifestações orais das doenças gastrointestinais, que podem ser úteis ao gastroenterologista no diagnóstico de pacientes com ou sem sintomas.

Verifica-se também que há uma maior quantidade de literatura disponível em relação às manifestações orais na doença celíaca do que na doença de Crohn ou Colite Ulcerativa, muito provavelmente porque muitas vezes estas duas doenças são avaliadas em conjunto como doenças inflamatórias intestinais.

Muitas doenças gastrointestinais apresentam sintomas orais detetáveis por dentistas e higienistas orais pelo que a gestão de pacientes com estas condições requer que o médico dentista ajuste o seu tratamento e/ou envolva outros profissionais de saúde.

Os tecidos orais podem ser um sítio de fácil biópsia para efetuar um possível diagnóstico das doenças gastrointestinais, como a doença de Crohn, e os médicos dentistas podem ser o primeiro profissional de saúde a diagnosticar doenças gastrointestinais através da observação das suas manifestações orais, já que por vezes estas manifestações antecedem quaisquer outros sintomas da doença.

BIBLIOGRAFIA

Alamoundi, N. M. *et al.* (2020). Dental maturity in children with celiac disease: a case-control study. *BMC Oral Health*, 20, pp. 311-316.

Alsadat, F. A., *et al.* (2021). Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study. *BMC Oral Health*. 21(1), pp. 1-9.

Amato, M., *et al.* (2017). Tooth wear is frequent in adult patients with celiac disease. *Nutrients*, 9(12), p. 1321.

Antunes, H., *et al.* (2015). Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Reports*, 2015.

Atarbashi-Moghadam, S., Lotfi, A. e Atarbashi-Moghadam, F. (2016). Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10, pp. Zd12–Zd13.

Ballester Ferré, M. P., Boscá-Watts, M. M. e Mínguez Pérez, M. (2018). Crohn's disease. *Medical Clinics*, 151, pp. 26–33.

Bernstein, C. N. (2015). Treatment of IBD: where we are and where we are going. *American Journal of Gastroenterology*, 110, pp. 114–126.

Biçak, D., *et al.* (2019). Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children. *European Oral Research*, 52(3), pp. 150-156.

Bramanti, E., *et al.* (2014). Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2014.

Caio, G., *et al.* (2019). Celiac Disease: A Comprehensive Current Review. *BMC Medicine*, 17, p. 142.

Cantekin, K., Arslan, D. e Delikan, E. (2015). Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pakistan Journal of Medical Science*, 31(3), pp. 606-609.

Cruz, I-T-S-A, *et al.* (2018). Dental and oral manifestations of celiac disease. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(6), pp. e639-e645.

Cui, R. Z., Bruce, A. J., e Rogers, R. S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), pp. 475-481.

da Silva, B.C., *et al.* (2014). Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(28), pp. 9458-67.

De Carvalho, F.K., *et al.* (2015). Oral aspects in celiac disease children: Clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 119(6), pp. 636-643.

Dedić, A., *et al.*, (2015). Recurrent aphthous ulceracions as an initial clinical and patohistological biomarker of Crohn's disease. *Medical Journal*, 21(1), pp. 66-69.

de Queiroz, A.M., *et al.* (2017), Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Speciality Care Dentist*, 37, pp. 194-198.

De Vries, S.A.G., *et al.* (2018). Salivay Function and Oral Health Problems in Crohn's Disease Patients. *Inflammatory Bowel Disease*, 24 (6), pp. 1361-1367.

Eckel, A., *et al.* (2017). Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9, e934–e938.

Feuerstein, J. D. e Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 92 (7), pp. 1088-1103.

Goldinova, A., *et al.* (2020). Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients. *United European Gastroenterology Journal*, 8(9), pp. 1067-1075.

Greenwood, M. e Meechan, J. (2014). General medicine and surgery for dental practitioners: part 1. History taking and examination of the clothed patient. *British Dental Journal*, 216, pp. 629–632.

Greuter, T., *et al.* (2017). Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(2), pp. 200-206.

- Haaramo, A., *et al.* (2019). Oral and Otorhinolaryngological findings in adults who were diagnosed with pediatric onset crohn's disease: a controlled study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 53, pp. e269-e275.
- Hullah, E. A. e Escudier, M. P. (2019). The mouth in inflammatory bowel disease and aspects of orofacial granulomatosis. *Periodontology* 2000, 80, pp. 61-76.
- ICOP. (2020). Cephalalgia. *International Classification of Orofacial Pain*, 40(2), pp. 129-221.
- Jajam, M., Bozzolo, P. e Niklander, S. (2017). Oral Manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(10), pp. e1242-e1248.
- Katsanos, K. H., *et al.* (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology e Therapeutics*, 42(1), pp 40-60.
- Khozeimeh, F., *et al.* (2021). Oral manifestations in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study in Isfahan. *Dental Research Journal (Isfahan)*, 18, pp. 4.
- Klichowska-Palonka, M., *et al.* (2021). The condition of the oral cavity at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *Science Reports*, 11(1), pp. 21898.
- Kuenzig, M. E., *et al.* (2022). Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*, 162(4), pp. 1147-1159.
- Kumar, K. M., Nachiammai, N. e Madhushankari, G. S. (2018). Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(2), pp. 199-203.
- Lahiff, C., *et al.* (2013). The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(8), pp. 786-94.
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R. e Hassanpour, S. (2013). Oral Manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology*, 19, pp. 8571-8579.
- Lamb, C.A., *et al.* (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 68(3), pp. s1-s106.

Laurikka, P., *et al.* (2018). Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for better Long-term Outcomes. *Nutrients*, 10 (8), p. 1015.

Lauritano, D., *et al.* (2019). Prevalence of Oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*, 9 (3), p. 77.

Li, C., *et al.* (2022). Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Frontiers in Immunology*, 13, 1013900.

Lucchese, A., *et al.* (2023). Beyond the Gut: A Systematic Review of Oral Manifestations in Celiac Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), p. 3874.

Macho, V. M. P., *et al.* (2017). Oral manifestations in pediatric patients with coeliac disease – A Review Article. *The Open Dentistry Journal*, 11(1), pp. 539-545.

Magro, F., *et al.* (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), pp. 649-670.

Moreau, L., *et al.* (2021). Oral manifestations of celiac disease in French Children. *Archives of Pediatry*, 28(2), pp. 105-110.

Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., e Mijandrušić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22, pp. 5655–5667.

Oviedo, C., Yañez, M. e Pennacchiotti, V. (2017). Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *International Journal of Odontostomatology*, 11, pp. 267–271.

Padmavathi, B., *et al.* (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18(Suppl 1), pp. S139–S142.

Page, M. J., *et al.* (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906.

Papacosta, N.G., *et al.* (2017). Doença de Crohn: um artigo de revisão. *Revista de Patologia do Tocantins*, 4(2), pp. 25–35.

Parzanese, I., *et al.* (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(2), pp. 27-38.

Paul, S. P., *et al.* (2016). Coeliac disease in children - an update for general dental practitioners. *British Dental Journal*, 220(9), pp. 481–485.

Pecci-Lloret, M. P., *et al.* (2023). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), pp. 6450.

Ribaldone, D. G., *et al.* (2020). Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease and the Role of Non-Invasive Surrogate Markers of Disease Activity. *Medicines (Basel)*, 7(6), p. 33.

Rogler, G., *et al.* (2021). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 161(4), pp. 1118-1132.

Sahin, Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 10(4), pp. 53-71.

Sbeit, W., *et al.* (2020). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: The neglected piece of the puzzle. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32, pp. 1422–1431.

Segal, J. P., LeBlanc, J. F. e Hart, A. L. (2021). Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine (London)*, 21(2), pp. 135-139.

Szymanska, S. *et al* (2014). Dental Caries, Prevalence and Risk Factors in Patients with Crohn's Disease. *PLos One*, 9(3), p. e91059.

Tan, C. X., *et al.* (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's Disease. *British Dental Journal*, 221(12), pp. 794–799.

Tan, C. X., *et al.* (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *British Dental Journal*, 222, pp. 53–57.

Tan, C. X., *et al.* (2021). Dental and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Oral Investigations*, 25 (9), pp. 5273-5280.

Tan, C.X., *et al.* (2022). Knowledge and Interdisciplinary Communication of Gastroenterologists and Dentists in the Netherlands About Gastrointestinal Diseases With Oral Manifestations. *Crohn's e Colitis* 360, 4, otac006.

The Joanna Briggs Institute. (2017). *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual. 2017th ed.* The Joanna Briggs Institute.

Therrien, A., Kelly, C. P. e Silvester, J. A. (2020). Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 54(1), pp. 8-21.

Thomas, C., *et al.* (2021). How Oral Specialists Can Help Diagnose and Manage Extra-Digestive Inflammatory Bowel Disease Complications. *Case Reports in Gastroenterology*, 15(1), pp. 276-281.

Torres, J., *et al.* (2017). Crohn's disease. *Lancet*, 389(10080), pp. 1741-1755.

Ungaro, R., *et al.* (2017). Ulcerative colitis. *Lancet*. 389(10080), pp. 1756-1770.

Van Gils, T., *et al.* (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *British Dental Journal*, 222(2), pp. 126–129.

Veauthier, B. e Hornecker, J. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 98(11), pp. 661-669.

Woo, V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry*, 2015, 830472.

Zippi, M., *et al.* (2014). Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 20(46), pp. 17463–17467.

Zoumpoulakis, M, *et al.* (2019). Prevalence of dental enamel defects, aphthous-like ulcers and other oral manifestations in celiac children and adolescents: A comparative study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 43(4), pp. 274-280.