

O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA PRECISA SABER SOBRE A DOENÇA DE CROHN?

WHAT DO DENTISTS NEED TO KNOW ABOUT CROHN'S DISEASE?

Fernando Gabriel de Araújo Chagas¹, Anna Thereza Thomé Leão²,
Sandra Regina Torres³

Resumo

A doença de Crohn é descrita como uma doença inflamatória intestinal de alta complexidade, caracterizando-se por apresentar lesões e inflamações transmuralis que podem acometer todo o trato gastrointestinal. A doença de Crohn pode apresentar manifestações bucais, tais como lesões na mucosa, alterações do fluxo salivar e envolvimento periodontal. Para este artigo de revisão, foi realizada uma busca de literatura nas bases de dados PubMed, Scielo e Academic Google, com espaço temporal de 2010 a 2020, utilizando palavras-chaves obtidas de acordo com o descritor em ciência da saúde. Foi encontrado que as lesões bucais estão presentes em cerca de 46,75% dos pacientes jovens e 22% dos pacientes idosos com doença de Crohn, podendo ser bastante incômodas, persistentes e de difícil tratamento. Apresentam-se com diversos aspectos clínicos como: ulcerações lineares ou aftosas, nodularidades da mucosa e aumento de volume labial. Essas lesões estão diretamente relacionadas com a doença, mas algumas lesões podem surgir de forma indireta, como complicação da doença de Crohn ou como efeitos adversos do tratamento. As manifestações bucais podem ser os primeiros sinais da doença de Crohn, logo, o reconhecimento de seus aspectos clínicos pode contribuir para um diagnóstico precoce. Cabe ao cirurgião-dentista reconhecer, diagnosticar e tratar, junto a uma equipe multiprofissional, as manifestações bucais da doença de Crohn, promovendo melhoras no quadro clínico dos pacientes.

Palavras-chave: Doença periodontal, Doenças inflamatórias intestinais, Doença de Crohn, Manifestações orais, Inflamação.

Abstract

Crohn's disease is described as a complex inflammatory bowel disease, characterized by transmural lesions and inflammation that can affect the entire gastrointestinal tract. Crohn's disease can present oral manifestations, such as mucosal lesions, changes in salivary flow rates and periodontal involvement. For this review, a literature search was carried out using PubMed, Scielo and Scholar Google platforms, within the time range from 2010 to 2020, using keywords obtained according to the Health Science Descriptor. We found that oral lesions are present in approximately 46.75% of young patients and 22% of elderly patients with Crohn's disease, which can be uncomfortable, persistent and difficult to treat. They are associated with various clinical aspects such as: linear or aphthous ulcers, mucosal nodularities and increased lip volume. These lesions are directly related to the disease, but some lesions may appear indirectly, as a complication of Crohn's disease or as adverse effects of the treatment. Oral manifestations can be the first signs of Crohn's disease, so the recognition of its clinical aspects can contribute to an early diagnosis. Dentists should be able to recognize, diagnose and treat, along with a multidisciplinary team, the oral manifestations of Crohn's disease, promoting improvements in the patient's clinical condition.

Keywords: Periodontal disease, Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, Oral manifestations, Inflammation.

1. Graduando em Odontologia pela Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Professora Titular, Departamento de Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Professora Colaboradora, Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Como citar este artigo:

Chagas FGA, Leão ATT, Torres SR. O que o cirurgião-dentista precisa saber sobre a doença de Crohn? Rev Nav Odontol. 2021; 48(2): :37-44.

Recebido em: 04/05/2021

Aceito em: 09/07/2021

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é um conjunto de doenças com alto grau de complexidade, na qual ocorrem interações entre diversos fatores, exógenos e endógenos. Compreende, principalmente, duas condições patológicas do trato gastrointestinal (GI): a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) (1-3). A DC pode apresentar manifestações bucais, tais como lesões na mucosa bucal, alterações do fluxo salivar e envolvimento periodontal. Embora possam ocorrer em qualquer fase da doença, as manifestações bucais podem ser os primeiros sinais da DC, logo, o reconhecimento de seus aspectos clínicos pode contribuir para um diagnóstico precoce (4).

As lesões bucais da DC podem ser bastante incômodas, persistentes e de difícil tratamento. Essas lesões podem apresentar-se com diversos aspectos clínicos, a saber: ulcerações, mucogengivite, hiperplasia da mucosa bucal, lesões semelhantes à queilite granulomatosa e aumento de volume facial (3-5). O tratamento dessas lesões não é específico e envolve o controle sistêmico da doença, sendo que algumas vezes a medicação tópica com corticoides pode ser indicada (4).

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória multifatorial dos tecidos periodontais. Os patobiontes periodontais têm sido estudados como papéis causais do início ou exacerbação de certas doenças, seja por invasão direta ou estimulando respostas imunoinflamatórias excessivas (4). A DP tem sido associada à DC, sendo mais prevalente em indivíduos com DC do que na população em geral (4).

A frequência de casos de DII está aumentando mundialmente. Todavia, a literatura sobre as manifestações bucais da DC não se mostra abundante (5). Por conseguinte, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura sobre as manifestações bucais da DC e sua possível interação com a doença periodontal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca eletrônica de publicações nas bases de dados PubMed, Scielo e Academic Google, utilizando-se as seguintes palavras-chaves obtidas de acordo com o descritor em ciência da saúde (DeCS): *periodontal*

diseases; inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; oral manifestations; e inflammation. Foram revisados artigos e estudos clínicos sobre as manifestações de mucosa e periodontal da DC. O limite temporal da busca foi de 2010 a 2020, e artigos em língua inglesa foram selecionados. Após uma primeira seleção, de acordo com os descritores, foi realizada uma leitura dos resumos para definir a relevância deles. Seguindo essa etapa, a apreciação integral dos textos dos artigos foi conduzida. Os estudos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ser um artigo original, idioma de língua inglesa, o tema do estudo ser de interesse desta revisão e ter sido publicado nos últimos dez anos. Os critérios de exclusão foram: teses e dissertações. Desse modo, um total de 40 artigos foram incluídos nesta revisão bibliográfica.

REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia

A DC é mais comum em indivíduos de cor branca, em que os gêneros são igualmente afetados. A doença mostra-se com pico entre os 13 e 35 anos de idade, mas foi descrita em todas as faixas etárias (1). A incidência da DC é de, em média, 30 casos para 100.000 habitantes, e a prevalência de 2 casos por 100.000 habitantes (1). No Brasil, os dados de prevalência e incidência são desconhecidos. Existe uma incidência familiar de DII com possíveis transmissões gênicas, tanto verticais quanto horizontais, na qual 2% a 5% dos indivíduos terão um ou mais parentes acometidos pela doença (1). A incidência da doença aumenta em nações orientais, possivelmente devido às alterações ambientais (6-9).

Etiopatogênese

O mecanismo etiopatogênico da DC ainda não é claro, sabendo-se que há a interação de fatores genéticos, microbianos e ambientais, acarretando a inflamação crônica do trato intestinal (3,10). Além disso, há uma variação de 150 tipos de genes que aumentam o risco da DII. Os fatores ambientais atuando em um indivíduo geneticamente suscetível favorecem o desenvolvimento da doença (11,12).

Sinais e sintomas da doença de Crohn

Os principais sinais e sintomas da DC são: diarreia crônica (com sangue), dor abdominal, perda de peso, febre, anemia secundária e fístulas, também podendo ocorrer manifestações extraintestinais (1). As manifestações da doença podem ocorrer em qualquer fase da vida do indivíduo (1). Contudo, há dificuldades em estabelecer um diagnóstico definitivo devido à apresentação clínica variada (1). Algumas manifestações extraintestinais, como lesões granulomatosas e ulcerações da mucosa bucal, são mais indicativas de DC, enquanto a piostomatite vegetante é mais correlacionada com a RCU (8).

Manifestações bucais da doença de Crohn

A prevalência de manifestações bucais da DC varia de 0,5% a 37% entre os diferentes estudos (ou áreas geográficas) (13,14). A variabilidade na prevalência de manifestações bucais da DC, relatada entre os vários estudos, pode ser devida ao desenho distinto dos estudos, número e tipo de população e, em particular, à falta de experiência de certos profissionais em encontrar e classificar com precisão as manifestações bucais (1). Além disso, a falta de classificação adequada das alterações bucais da DC, usando diferentes parâmetros, pode dificultar a comparação dos diferentes resultados (1).

As lesões bucais podem ser dolorosas e prejudiciais à funcionalidade bucal, podendo afetar o estado psicológico do paciente, acarretando problemas cotidianos (15,16). Além das lesões na mucosa bucal, podem ocorrer disgeusia, halitose e xerostomia (1,17). Essas manifestações podem ser muitas vezes decorrentes da terapia farmacológica (Tabela 1). Os dados subjetivos devem ser avaliados com cautela, pois são baseados em questionários preenchidos pelos próprios pacientes e, conseqüentemente, pode haver um viés na capacidade de distinguir e relatar as informações (1).

As lesões bucais da DC podem estar presentes em cerca de 46,75% dos pacientes jovens e em 22% dos pacientes idosos com doença de Crohn (17,19,29). Essas manifestações podem ser produtos da própria doença, da te-

rapia farmacológica ou resultado da deficiência nutricional que o paciente sofre. As áreas mais acometidas da mucosa bucal são: gengiva, lábios, região vestibular e retromolar. Dois tipos principais de lesões bucais podem ser observados na DC, as lesões granulomatosas e as ulceradas (1,17,19-22). As lesões granulomatosas podem se apresentar com aspecto pedregoso (nodularidades) da mucosa ou como queilite granulomatosa (15,19,20). As lesões ulceradas podem apresentar um aspecto linear profundo ou aftoso (15).

O tratamento das lesões bucais associadas à DC visa à redução do desconforto causado por tais, além de acelerar o processo de cicatrização de feridas e prevenir infecções secundárias (9). Desse modo, a escolha do tratamento depende da etiologia e da gravidade das lesões. Normalmente regridem junto às manifestações intestinais do paciente (9). Quando as lesões são acompanhadas de sintomatologia e não há remissão com o tratamento sistêmico, é indicado o uso tópico ou aplicação intralesional de esteroides, tacrolimo, ácido aminossalicílico (5-ASA) ou anestésicos tópicos (9).

Lesões específicas da doença de Crohn

As lesões bucais específicas, em alguns casos, precedem as lesões gastrointestinais. Essas manifestações incluem as lesões granulomatosas e lesões ulceradas (3). Histopatologicamente são caracterizadas por alterações granulomatosas com presença de pequenos granulomas constituídos por células gigantes multinucleadas.

Lesões granulomatosas

A DC pode aparecer associada à granulomatose orofacial, sendo que alguns autores consideram esta última como uma lesão específica da doença, devido às semelhanças histológicas (23,24). A granulomatose orofacial é caracterizada principalmente por lesões bucais como: aumento de volume labial e facial, gengivite generalizada, erosões, eritemas, hipertrofia da mucosa bucal e úlceras com microabscessos que estão localizados, normalmente, na margem gengival ou na região de palato mole (25).

Além da DC, a granulomatose orofacial tem sido associada a reações alérgicas e a diferentes

condições patológicas, tais como: sarcoidose, angioedema, amiloidose, hanseníase, tuberculose, infecções fúngicas e anafilaxia (26,27). A etiopatogenia da granulomatose orofacial não é bem esclarecida. Fatores genéticos, infecções e reações alérgicas poderiam estar associadas com este transtorno inflamatório (3). O tratamento para os casos leves podem ser realizados com corticosteroides e inibidores da calcineurina, como o pimecrolimo e o tacrolimo tópicos (3). Os corticosteroides sistêmicos ou intralesionais são utilizados para os quadros mais graves.

As nodularidades da mucosa são lesões granulomatosas da mucosa bucal com aspecto pedregoso ou de paralelepípedos (17). Essas nodularidades podem assumir um aspecto de pregas, semelhante à mucosa do intestino, localizadas principalmente na região posterior da mucosa jugal (17). Clinicamente as lesões são firmes à palpação, podendo ser dolorosas, além de interferirem no processo fisiológico da fala e mastigação (17). O tratamento consiste na utilização de corticosteroides tópicos, além do tratamento da condição intestinal. Em apresentações mais graves, corticosteroides sistêmicos podem ser administrados (17).

Lesões semelhantes à queilite granulomatosa são caracterizadas pela presença de aumento de volume labial duradouro localizado, recidivante e indolor, fazendo parte do grupo das granulomatoses orofaciais (3,22-26,28). Pode ser uma manifestação única ou precoce da DC (24,25). Histologicamente caracteriza-se pela presença de inflamação granulomatosa não caseosa, na qual pode haver formação de granulomas epitelioides de células gigantes (24,25). A associação entre a granulomatose orofacial e a doença de Crohn baseia-se na semelhança histológica e na ocorrência de manifestações da queilite granulomatosa como apresentação inicial da DC.

A mucosa gengival também pode tornar-se edematosa, granular e hiperplásica na DC, com ou sem presença de ulcerações (3,23). Desse modo, toda a região da gengiva até a linha mucogengival pode ser envolvida.

Úlceras profundas e lineares

As úlceras profundas e lineares da mucosa bucal são dolorosas, ocorrendo com frequência nas regiões do fundo do vestibulo, apresentan-

do, normalmente, margens elevadas. Além disso, a fibrose secundária pode provocar pólipos ou nódulos (3,26).

No entanto, apesar de essas lesões podem ser incômodas para o paciente, podem ser tratadas com tacrolimo tópico em baixa concentração (0,5 mg/kg) que é um fármaco imunossupressor da classe dos inibidores de calcineurina, e injeção intralesional de esteroide com ou sem anestesia local com bloqueio do nervo mandibular (21). Em casos mais graves, em que há dor persistente e desfiguração cosmética, recomenda-se uma terapia mais agressiva, com a utilização de agentes imunossupressores (21).

Ulcerações aftosas

A estomatite aftosa recorrente pode acometer, em média, 25% dos pacientes com DC (25). Embora possa se tornar mais grave na doença ativa, sua presença não se correlaciona com a atividade da DC (29).

O manejo da DC normalmente é suficiente para o controle das lesões aftosas bucais. Desse modo, para o controle da dor, agentes tópicos à base de lidocaína ou esteroides, como triancinolona a 0,1%, podem ser usados até três vezes ao dia (21,27). Elixir ou creme de dexametasona (0,5 mg/5 mL) utilizados topicamente três vezes ao dia, também mostram-se eficazes. Além disso, anti-inflamatórios não esteroides são eficazes no alívio da dor e na cicatrização das lesões (21,27). É importante ressaltar que o uso de esteroides sistêmicos ou intralesionais devem ser reservados para casos refratários ou de lesões persistentes graves.

Pioestomatite vegetante

A pioestomatite vegetante é considerada a contraparte cutânea da piodermatite vegetante, que é uma lesão idiopática constituída por múltiplas pústulas com uma base eritematosa, sendo que as duas podem ocorrer simultaneamente (30). A piodermatite vegetante, por sua vez, é uma forma vegetante do pioderma gangrenoso. As lesões de pioestomatite vegetante são raras, afetando menos de 1% dos pacientes com DC (30). Clinicamente, são caracterizadas por apresentar mucosa edemaciada coberta por múltiplas pústulas esbranquiçadas ou amareladas,

em que podem ocorrer rupturas, resultando em erosões superficiais alongadas comparadas a uma “trilha de caracol” (30,31). As alterações ocorrem no vestíbulo frontal superior e inferior, na língua e gengiva, bem como no palato mole e duro. Histopatologicamente, não há granulomas nas lesões (9).

Outras Manifestações Bucais

Alterações bucais associadas a deficiências nutricionais

As manifestações bucais causadas pela deficiência no processo absorptivo essencial de vitaminas e nutrientes, tais como o zinco, vitamina B12, potássio, cálcio, magnésio, vitamina A, vitamina C e outros, podem acarretar o desenvolvimento de queilite, xerostomia, placas desquamativas, lesões erosivas ou vesiculares/bolhosas (32). Além disso, a anemia ferropriva provoca queilite angular e despilação dolorosa da superfície dorsal da língua (32).

Alterações das glândulas salivares e fluxo salivar

As alterações das glândulas salivares associadas à DC são causadas por um mecanismo inflamatório do tipo granulomatoso, ocorrendo no interior dos ductos das glândulas salivares menores (25). O fluxo salivar mostrou-se reduzido em 29% a 38% dos pacientes com DC, podendo haver alterações nas composições salivares e níveis aumentados das citocinas pró-inflamatórias, especialmente em indivíduos com doença ativa (33–36). Um aumento dos níveis salivares de IL-6, IL-1 β , e TNF- α em pacientes com DC ativa foi também demonstrado (4). Há a necessidade de estudos quantificando o fluxo salivar, além de mostrar se as alterações do fluxo e da composição salivar são decorrentes da doença em si ou dos medicamentos utilizados no tratamento.

Alterações bucais decorrentes da terapia farmacológica

As alterações bucais resultantes da terapia farmacológica dependem principalmente da concentração, da dose e do espaço temporal medicamentoso da utilização do fármaco. Uma

gama de medicamentos pode ser administrada no tratamento da DC: antibióticos, agentes biológicos, imunossupressores, agentes antidiarreicos, entre outros. A tabela I mostra alguns medicamentos comumente utilizados no tratamento da DC e seus efeitos bucais adversos. Não foram relatados efeitos bucais adversos da azatioprina e do micofenolato de mofetila.

Doença Periodontal

A DP é uma das doenças crônicas mais prevalentes da humanidade, classificando-se em: periodontite necrosante, periodontite e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (37,38). Na sua forma mais grave, a DP pode levar à perda de estruturas ósseas e, conseqüentemente, à perda dentária, afetando negativamente a saúde do indivíduo (4). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% a 50% da população mundial sofre de DP. Portanto, as DPs são as doenças inflamatórias crônicas mais comuns em humanos. Todavia, a periodontite sozinha (com exceção da gengivite) tem uma prevalência que varia de 13% a 57% (4,7).

A periodontite é caracterizada por ser uma doença inflamatória crônica, multifatorial, induzida por biofilme bacteriano (4). Os componentes da ação microbiana, tais como lipopolissacarídeos, peptidoglicano e proteases, podem induzir respostas inflamatórias (4,39). Essas respostas inflamatórias do hospedeiro são mediadas primariamente por neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos T e B, obtendo como resultado a produção de mediadores inflamatórios, em que se incluem as citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas, contribuindo para a degradação do tecido e a reabsorção óssea (4). Os mecanismos de respostas imunofisiológicas e inflamatórias são importantes para que ocorra o controle do biofilme bacteriano (4,33). Essas respostas podem levar à destruição dos tecidos periodontais, nos quais as células do sistema imune, como neutrófilos e macrófagos, desempenham funções importantes (4,33).

A patogênese da doença periodontal tem alguns fatores semelhantes à patogênese da DC, envolvendo uma complexa interação entre patógenos e respostas imunoinflamatórias do hospedeiro, fortemente influenciada por fatores genéticos e ambientais (4). Embora a presença de

Tabela 1 - Alterações orofaciais decorrentes da terapia medicamentosa utilizada no tratamento da doença de Crohn

MEDICAMENTOS	EFEITOS ADVERSOS BUCAIS
Adalimumabe (biólogico)	infecções e angioedema
Budesonida (esteroide oral)	glossite, aumento de volume da língua e xerostomia
Certolizumabe (biólogico)	síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e angioedema
Colestiramina (resina de troca aniônica)	irritação da língua, sabor azedo, sangramento gengival, doença cárie, erosão do esmalte dentário e descoloração dentária
Ciclosporina (inibidor da calcineurina)	hiperplasia gengival
Ciprofloxacina (antibiótico)	candidíase oral, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e disgeusia
Colestipol (resina de troca aniônica)	dificuldade em deglutir
Difenoxilato e atropina (antiespasmódicos)	xerostomia, aumento de volume dos lábios, alterações ou disgeusia
Infliximabe (biólogico)	infecção e angioedema
Loperamida (antidiarreica)	xerostomia, síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica, angioedema
Mesalazina (anti-inflamatório)	dor de garganta, candidíase oral, xerostomia, estomatite e disgeusia
Metotrexato (antagonista do ácido fólico)	estomatite, gengivite e faringite
Metronidazol (antibiótico)	gosto metálico, glossite, estomatite, candidíase oral e xerostomia
Prednisolona (esteroide oral)	candidíase oral (candidíase)
Propantelina (antiespasmódico)	xerostomia, angioedema e disgeusia
Sulfassalazina (anti-inflamatório)	estomatite e síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica, disgeusia e absorção prejudicada de ácido fólico
Tacrolimus (inibidor da calcineurina)	candidíase oral, úlceras aftosas da boca, síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica e angioedema

Fonte: Delwyn Dyll-Smith, 2015 (18).

microrganismos seja necessária, ela não é suficiente para o início da doença (40). Pelo contrário, é a reação inflamatória desequilibrada e persistente do hospedeiro contra os patógenos que resulta

na destruição dos tecidos periodontais (34).

A DP vem sendo associada a várias doenças crônicas inflamatórias, entre as quais a DC (35). Existe uma maior prevalência de DP em

pacientes com DC do que na população em geral, havendo uma maior perda de inserção óssea e uma maior quantidade de bolsas periodontais (41). Além disso, a gravidade e extensão da DP é maior nos pacientes com DC, quando comparado a controles saudáveis (4). A explicação para isso pode ser relacionada a uma maior expressão de IL-18 no soro do paciente com DC com periodontite (4). Entretanto, diferentes padrões de agrupamento de citocinas foram observados nos tecidos gengivais semelhantes aos encontrados no tecido intestinal (4). Nesse sentido, considerando a complexidade de ambos, doença periodontal e DC, é desafiador compreender os possíveis mecanismos envolvidos em sua coexistência.

As características patogênicas da DP e da DC assemelham-se, pois ambas as doenças apresentam uma resposta inflamatória excessiva com o aumento da produção de radicais livres (4). Contudo, para se estabelecer as implicações clínicas no manejo da periodontite em pacientes com DII, são necessários estudos clínicos longitudinais com amostras adequadas.

CONCLUSÃO

Os tecidos bucais podem ser afetados pela DC de forma direta ou indireta. O cirurgião-dentista deve reconhecer, diagnosticar e tratar, junto a uma equipe multiprofissional, as manifestações bucais da DC, promovendo diagnóstico precoce e, conseqüentemente, melhora no quadro clínico dos pacientes.

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Autora de correspondência:

Sandra Regina Torres

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (FO-UFRJ) - Av. Carlos Chagas Filho 373, Prédio do CCS - Bloco K - 2º andar - Sala 56. Ilha da Cidade Universitária. Rio de Janeiro/RJ - CEP: 21.941-902, Brazil.

E-mail: sandratorres@odonto.ufrj.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della VF, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnosics (Basel)*. 2019;9(3):77.
2. Wisam S, Anas K, Mahmud M, Hala K, Amir M, Shani T, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(11): 1422-31.
3. Hullah EA, Escudier MP. The mouth in inflammatory bowel disease and aspects of orofacial granulomatosis. *Periodontol* 2000. 2019;80(1): 61-76.
4. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35): 7963-72.
5. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5): 329-42.
6. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088-100.
7. Barta Z. Apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: a puppet master?. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):280-2.
8. Brito F, Zaltman C, Carvalho AT, Fischer RG, Persson R, Gustafsson A, et al. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(2):239-45.
9. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
10. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-31.
11. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr*; 169(11):1053-60.
12. Salek H, Balouch A, Sedghizadeh PP. Oral manifestation of Crohn's disease without concomitant gastrointestinal involvement. *Odontology*. 2014;102(2):336-8.
13. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):332-7.
14. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *J Periodontol*. 2010;81(4):535-45.
15. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3):265-82.
16. Woo VL. Oral manifestations of Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Case rep in dentistry*. 2015; [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/830472>.
17. Padmavathi B, Sharma S, Astekar M, Rajan Y, Sowmya G. Oral Crohn's disease. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(1):139-42.
18. Dyal-Smith D. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. 2015; [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em:

<https://dermnetnz.org/topics/oral-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease>.

19. Law ST, Li KK. Age-related differences in the clinical course of Crohn's disease in an Asian population: a retrospective cohort review. *Indian Pediatr*. 2013;50(12):1148-52.
20. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):935-42.
21. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)*. 2020;7(6):33.
22. Carolino F, Fernandes M, Plácido JL. Melkersson-Rosenthal syndrome - delay in the diagnosis of an early-onset oligosymptomatic variant. *Porto Biomed J*. 2016;1(1):43-45.
23. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571-9.
24. Kim SK, Lee ES. Orofacial granulomatosis associated with Crohn's disease. *Ann Dermatol*. 2010;22(2):203-5.
25. Adegun OK, Zou L, Willis A, Fortune F. Facial biometrics: a novel technique for evaluation of morphological changes in orofacial Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2013; [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841427/>.
26. Jennings VC, Williams L, Henson S. Orofacial granulomatosis as a presenting feature of Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289786/>.
27. Gale G, Ostman S, Saalman R, Telemo E, Jontell M, Hasseus B. Immunophenotype in orofacial granulomatosis with and without Crohn's disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(6):584-91.
28. Antunes H, Patraquim C, Baptista V, Silva Monteiro L. Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2015; [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636709/>.
29. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72(18):2333-49.
30. Nico MM, Hussein TP, Aoki V, Lourenço SV. Pyostomatitis ve-

getans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pemphigus. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(8):584-8.

31. Gheisari M, Zerehpooch FB, Zaresharifi S. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: a case report and review of literature. *Dermatol Online J*. 2020;26(5)13030/qt5871q750.
32. Pereira MS, Munerato MC. Oral Manifestations of inflammatory bowel diseases: Two Case Reports. *Clin Med Res*. 2016;14(1):46-52.
33. de Vries SAG, Tan CXW, Bouma G, Forouzanfar T, Brand HS, de Boer NK. Salivary function and oral health problems in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1361-7.
34. Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J*. 2010;55(3):238-44.
35. Fernandez-Gutierrez MM, Imangaliyev S, Prodan A, Loos BG, Keijser BJF, Kleerebezem M. A salivary metabolite signature that reflects gingival host-microbe interactions: instability predicts gingivitis susceptibility. *Sci Rep*. 2020;10(1):3008 [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59988-z>.
36. Singhal S, Dian D, Keshavarzian A, Fogg L, Fields JZ, Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):170-5.
37. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):S1-S8.
38. Hegab MM, Abdelkawy M. Classification of periodontal diseases – old is gold or new is bold? a survey study in Egypt. *Perio J*. 2020;4(1):1–23.
39. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349-63.
40. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. *StatPearls 2020* [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/>.
41. Johannsen A, Forede MC, Håkansson J, Ekbohm A, Gustafsson A. Consumption of dental treatment in patients with inflammatory bowel disease, a register study. *PLoS One*. 2015;10(8) [Acessado em 01 Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534207/>.