

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
RESIDÊNCIA INTEGRADA EM SAÚDE BUCAL

FELIPPE JOSÉ ALMEIDA LOUREIRO

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN: REVISÃO SISTEMÁTICA

Porto Alegre

2021

FELIPPE JOSÉ ALMEIDA LOUREIRO

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Integrada em Saúde Bucal, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof^a Dr^a Manoela Domingues Martins

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Loureiro, Felipe José Almeida
Manifestações Oraís da Doença de Crohn / Felipe
José Almeida Loureiro. -- 2021.
49 f.
Orientadora: Manoela Domingues Martins.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Odontologia, Residência Integrada em Saúde Bucal -
Estomatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Estomatologia. 2. Doença de Crohn. 3.
Manifestações Bucais. I. Martins, Manoela Domingues,
orient. II. Título.

FELIPPE JOSÉ ALMEIDA LOUREIRO

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Integrada em Saúde Bucal, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof^a Dr^a Manoela Domingues Martins

Porto Alegre, 08 de dezembro de 2021.

Prof. Dr. Marco Antônio Trevizani Martins

Doutor em Patologia Bucal

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Felipe Martins Silveira

Doutor em Estomatopatologia

Professor Colaborador Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradecer por pessoas, instituições e divindades é uma dádiva. Não pelo que se conquista, mas pela energia que a gente libera ao universo e ele retribui ao nosso favor. Dois anos atrás não imaginava que viria parar no Rio Grande do Sul para conhecer e aprender tanta coisa.

Primeiramente, Deus regente do universo e de todas as coisas, obrigado por me proporcionar tantas conquistas, bênçãos e resiliência durante os dois anos de residência.

Meus pais, Raimundo e Nazaré, obrigado por emanar esse amor incondicional e por me apoiarem e me ajudarem em todos os aspectos da minha vida. Sem vocês, eu não estaria aqui.

Ao meu irmão Thiago e minha sobrinha Maitê, pelo amor e afago que nos faz prosseguir nessa caminhada da vida.

A todos os meus preceptores da residência: Prof. Dr. Marco Antonio T. Martins (HCPA), Dra. Juliana Romanini (HCPA e CEO Santa Marta), Dra. Luciana Chaves (US IAPI) e Dr. Carlos Wannmacher (PACS). Muito obrigado pela paciência, pelos puxões de orelha, por cada ensinamento e pelo convívio fraternal que tivemos durante esse tempo.

A minha orientadora Profa. Dra. Manoela Domingues Martins, não tenho palavras para agradecer tanto carinho e incentivo recebido, por confiar sem ao menos me conhecer para orientar neste trabalho. Sou muitíssimo grato por toda generosidade e oportunidade vindos dela e do Prof. Marco.

Aos meus colegas de residência, antigos R2 (Larissa, Sarah, Joana e Uarlei), aos meus R(iguais) Felipe Rachi, Thales e Wictor e aos atuais R1 (Douglas, Lauren, Mateus e Fábio). Só quem vive a rotina sabe o quão árduo é a jornada, apesar dos seus altos e baixos, acredito que aprendi bastante com cada um de vocês. Um agradecimento especial as minhas duplas de residência Wictor e Douglas por fazerem a rotina mais leve, pelo interesse de proporcionar um melhor atendimento aos pacientes, na incansável busca de conhecimento, e pela amizade. Obrigado meninos.

A Lauren Frenzel e Grazielle Stelter por embarcarem nesse TCR junto comigo. Obrigado por tudo mesmo e as tenho como presentes que a residência me deu e como amigas.

Aos coordenadores da residência, em especial Profa Deize, Profa Patrícia e Profa Laura H. Obrigado por toda dedicação burocrática.

Agradeço também ao grupo de pesquisa Wound Healing and Oral Cancer (WHOC), ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a Faculdade de Odontologia da UFRGS, ao Pronto Atendimento Cruzeiro do Sul, as Unidades de Saúde Santa Marta e IAPI pelos espaços de aprendizagem.

Ainda que eu falasse a língua dos homens, e falasse a língua dos anjos, sem amor eu nada
seria

Adaptado de 1 Coríntios 13.

RESUMO

Introdução: A doença de crohn (CD) é uma condição inflamatória sistêmica, crônica e sem cura. As manifestações intestinais são os principais sinais e sintomas da doença, mas pode ocorrer em qualquer localização do corpo, inclusive na cavidade oral. **Objetivo:** O propósito desta revisão sistemática foi incorporar informações publicadas sobre as manifestações orais da doença de crohn (OMCD) em uma análise descritiva das principais características clínicas e demográficas desta manifestação. **Metodologia:** Uma busca eletrônica foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, Embase e OpenGrey. Relatos e série de casos foram incluídos no estudo. Frequências absolutas e relativas foram obtidas para análise descritiva. **Resultados:** Esta revisão sistemática identificou 58 artigos de 19 países diferentes, num total de 74 casos. Os casos foram mais prevalentes entre homens (64.9%) do que em mulheres (35.1%) numa proporção de 1.8:1, com média 22.7 (± 14.3) e mediana de idade de 17 anos. Mais de 90% dos casos ocorreram na Europa e na América. As principais lesões relacionadas a OMCD foram úlceras orais (28.97%) e edema labial (26.42%), múltiplas (68.90%), assintomáticas (63.50%) e as localizações mais acometidas foram a mucosa jugal (25.98%) e lábios (24.68%). As OMCD foram a primeira manifestação da doença em 37.80% dos casos e o tratamento farmacológico (82.60%) com corticosteroides tópicos e sistêmicos (45.12%) os mais utilizados. **Conclusão:** As características clínicas e demográficas descritas nesta revisão podem auxiliar cirurgiões-dentistas e gastroenterologistas no diagnóstico prévio da CD. Estudos sobre o tratamento, eficácia de tratamento e recorrência das lesões orais devem ser mais investigados.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Doença Granulomatosa Crônica; Medicina Bucal; Úlceras Orais.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is a chronic, incurable, systemic and inflammatory condition. Intestinal manifestations are the main signs and symptoms of the disease, but it can occur in any location of the body, including the oral cavity. **Objectives:** The purpose of this systematic review was to incorporate published information about the oral manifestations of Crohn's disease (OMCD) into a descriptive analysis of the main clinical and demographic characteristics of this manifestation. **Material and Methods:** An electronic search was performed in the following databases: PubMed, Web of Science, Scopus, Embase and OpenGrey. Case reports and case series were included in this study. Absolute and relative frequencies were obtained for descriptive analysis. **Results:** This systematic review identified 58 articles from 19 different countries, in a total of 74 cases. Cases were more prevalent among men (64.9%) than women (35.1%) at a ratio of 1.8:1, and mean 22.7 (\pm 14.3), median age of 17 years old. More than 90% of cases occurred in Europe and America. The main lesions related to OMCD were oral ulcers (28.97%) and lip edema (26.42%), multiple (68.90%), asymptomatic (63.50%) and the most affected locations were the buccal mucosa (25.98%) and lips (24.68%). OMCD was the first manifestation of the disease in 37.80% of the cases and pharmacological treatment (82.60%) with topical and systemic corticosteroids (45.12%) were the most used medication. **Conclusion:** The clinical and demographic characteristics described in this review can help dentists and gastroenterologists in the previous diagnosis of CD. Studies on the treatment, treatment efficacy and recurrence of oral lesions should be further investigated.

Keywords: Crohn Disease; Oral Ulcer; Chronic Granulomatous Disease; Oral Medicine;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma PRISMA dos resultados da busca nas bases de dados desta revisão sistemática

Figura 2 – Mapa de distribuição do número de casos das manifestações orais da doença de crohn por continente

Figura 3 – Mapa de distribuição do número de casos das manifestações orais da doença de crohn por países

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais características clínicas e demográficas dos casos com manifestação oral da doença de crohn incluídos nesta revisão sistemática

Tabela 2 – Dados sobre tratamento, recorrência, tempo de acompanhamento e sobrevida dos casos com manifestação oral da doença de crohn incluídos nesta revisão sistemática

Tabela 3 – Risco de viés dos relatos de caso desta revisão sistemática

Tabela 4 – Risco de viés das séries de casos desta revisão sistemática

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATG16L1 - Autofagia relacionada ao ligante 16 como 1
CARD-15 – Gene similar do NOD2
CD – Doença de Crohn
EUA – Estados Unidos da América
GS – Glândulas Salivares
IBD5 – Locus da Doença Inflamatória Intestinal 5
IL10RA – Receptor de Interleucina 10 subunidade alfa
IL23R – Receptor de Interleucina 23
NOD2 - Domínio de Oligomerização de ligação de nucleotídeo 2
NST – Suporte Nutricional
OG – Granulomatose Orofacial
OMCD – Manifestações Oraís da Doença de Crohn
PT – Terapia Farmacológica
PV – Pioestomatite Vegetante
SD – Desvio Padrão
TNF – Fator de Necrose Tumoral
TNFSF15 - Membro da Superfamília 15 do Fator de Necrose Tumoral
UC – Colite Ulcerativa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	ARTIGO CIENTÍFICO	12
2.1	INTRODUÇÃO	12
2.2	METODOLOGIA	14
2.2.1	<i>Protocolo e Registro</i>	14
2.2.2	<i>Busca e Critérios de Elegibilidade</i>	14
2.2.3	<i>Extração de dados</i>	14
2.2.4	<i>Qualidade da avaliação – risco de viés</i>	15
2.2.5	<i>Análise dos dados</i>	15
2.3	RESULTADOS	15
2.3.1	<i>Seleção dos artigos</i>	15
2.3.2	<i>Aspectos clínicos</i>	16
2.3.3	<i>Determinação da qualidade metodológica dos estudos incluídos</i>	22
2.4	DISCUSSÃO	22
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXOS – TABELAS COMPLEMENTARES	37

1 INTRODUÇÃO

A doença de crohn (CD) é uma desordem inflamatória crônica que afeta o revestimento do trato gastrointestinal [1-2]. A etiopatologia da CD é pobremente entendida, mas acredita-se que fatores ambientais, infecciosos, genéticos e respostas imunomediadas podem estar relacionados com a doença [3-4]. As lesões da CD podem acometer qualquer porção do trato alimentar da boca até o ânus, principalmente o intestino delgado e o cólon [1-2] [4].

A CD pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais frequente em adultos jovens e há controvérsias na literatura quanto a predileção por sexo [4-5]. Os principais sintomas relacionados à doença são: diarreia crônica que podem ou não ser acompanhada de sangue, dor abdominal, fadiga, febre, anorexia, perda de peso, oclusão intestinal e fístulas. Localizações extraintestinais como pele, ligamentos, olhos e cavidade oral também podem ser afetados pela CD [1-2].

Manifestações orais da CD (OMCD) podem ser identificados em até 80% dos pacientes e em alguns casos, as lesões na cavidade bucal podem preceder ou coincidir com as lesões intestinais [3], [6-7]. As OMCDs mais comuns são: inchaço persistente das mucosas da boca (principalmente dos lábios), edema e fissuras em mucosas com aspecto de “mucosa em paralelepípedos”, mucogengivite, ulcerações lineares e hiperplasia gengival [3], [6-7].

Exames hematológicos, de fezes e de imagem podem auxiliar no diagnóstico da CD, apesar de não serem patognomônicos; No entanto, a colonoscopia associado a biópsias orais e intestinais e a relação destes com os sinais e sintomas da doença são decisivos no diagnóstico definitivo [2-4].

Apesar de não haver cura para a doença, tratamentos são realizados a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos por CD [1], [4]. As modalidades de tratamento são: farmacológicas, não-farmacológicas e cirúrgicos [4]. Dentre as farmacológicas encontram-se os aminossalicilatos (para manifestações iniciais), antibióticos, corticosteróides sistêmicos e tópicos, imunomoduladores e terapia biológica com anticorpos monoclonais (ex. Fator de necrose tumoral alfa – TNF- α) [1],[4],[8].

Assim, algumas revisões sistemáticas têm sido conduzidas relacionadas a pacientes com CD, porém, não há nenhuma revisão sistemática na literatura que detalhe as manifestações orais desta condição. A partir dessa premissa, o presente estudo teve como objetivo integrar estudos publicados e disponíveis na literatura sobre as manifestações orais da CD, através de uma revisão sistemática, a fim de coletar dados e analisar as características clínicas e demográficas mais comuns das lesões orais de pacientes com essa doença.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

2.1 INTRODUÇÃO

A doença de crohn (CD) é uma desordem inflamatória crônica que afeta o revestimento do trato gastrointestinal [1-2]. A etiopatologia da CD é pobremente entendida, mas acredita-se que fatores ambientais, infecciosos, genéticos e respostas imunomediadas podem estar relacionados com a doença [3-4]. As lesões da CD podem acometer qualquer porção do trato alimentar da boca até o ânus, principalmente o intestino delgado e o cólon [1-2] [4].

A CD pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais frequente em adultos jovens e há controvérsias na literatura quanto a predileção por sexo [4-5]. Os principais sintomas relacionados à doença são: diarreia crônica que podem ou não ser acompanhada de sangue, dor abdominal, fadiga, febre, anorexia, perda de peso, oclusão intestinal e fístulas. Localizações extraintestinais como pele, ligamentos, olhos e cavidade oral também podem ser afetados pela CD [1-2].

Manifestações orais da CD (OMCD) podem ser identificados em até 80% dos pacientes e em alguns casos, as lesões na cavidade bucal podem preceder ou coincidir com as lesões intestinais [3], [6-7]. As OMCDs mais comuns são: inchaço persistente das mucosas da boca (principalmente dos lábios), edema e fissuras em mucosas com aspecto de “mucosa em paralelepípedos”, mucogengivite, ulcerações lineares e hiperplasia gengival [3], [6-7].

Exames hematológicos, de fezes e de imagem podem auxiliar no diagnóstico da CD, apesar de não serem patognomônicos; No entanto, a colonoscopia associado a biópsias orais e intestinais e a relação destes com os sinais e sintomas da doença são decisivos no diagnóstico definitivo [2-4].

Apesar de não haver cura para a doença, tratamentos são realizados a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos por CD [1], [4]. As modalidades de tratamento são: farmacológicas, não-farmacológicas e cirúrgicos [4]. Dentre as farmacológicas encontram-se os aminossalicilatos (para manifestações iniciais), antibióticos, corticosteróides sistêmicos e tópicos, imunomoduladores e terapia biológica com anticorpos monoclonais (ex. Fator de necrose tumoral alfa – TNF- α) [1],[4],[8].

Assim, algumas revisões sistemáticas têm sido conduzidas relacionadas a pacientes com CD, porém, não há nenhuma revisão sistemática na literatura que detalhe as manifestações orais desta condição. A partir dessa premissa, o presente estudo teve como objetivo integrar estudos publicados e disponíveis na literatura sobre as manifestações orais da CD, através de uma

revisão sistemática, a fim de coletar dados e analisar as características clínicas e demográficas mais comuns das lesões orais de pacientes com essa doença.

2.2 METODOLOGIA

2.2.1 *Protocolo e Registro*

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes dos Itens de Notificação Requeridas para Declaração de revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) [9]. O protocolo e o registro foram realizados no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO – CRD42020215856).

2.2.2 *Busca e Critérios de Elegibilidade*

Pesquisas eletrônicas sem data de publicação ou restrição de idioma foram realizadas em Novembro de 2020 (e atualizadas em Junho de 2021) nas seguintes base de dados: PubMed (National Library of Medicine), Web of Science (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier), MEDLINE Ovid (Wolters Kluwer) e Embase (Elsevier). A seguinte estratégia de busca foi utilizada nas bases de dados: ("mouth" OR "oral cavity" OR "cavitas oris" OR "oral cavity proper" OR "mouth cavity proper" OR "cavitas oris propria") AND ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Granulomatous Enteritis" OR Ileocolitis OR "Granulomatous Colitis" OR "Terminal Ileitis" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis"). Uma busca manual também foi realizada por verificação da lista de referências dos artigos incluídos. As referências e os artigos selecionados foram enviados para o EndNote (Thompson Reuters, New York, NY, USA) para serem avaliados. Duplicatas foram excluídas após reconhecimento. Apenas relatos de caso e série de casos na língua inglesa foram incluídos. Estudos sem acesso na íntegra foram excluídos.

2.2.3 *Extração de dados*

Os títulos e resumos de todos os estudos foram revisados por dois autores (FJAL e GOS). Os revisores foram calibrados. Se o título e o resumo atendessem aos critérios de elegibilidade, o estudo era incluído. Possíveis divergências entre os dois autores foram solucionadas por um terceiro autor (LFS). Para cada um dos estudos incluídos, os seguintes dados foram obtidos e tabulados: (1) detalhes da publicação (primeiro autor, ano e país); (2) tipo de estudo; (3) dados demográficos; (4) número de lesões; (5) localização anatômica oral; (6) tempo de evolução; (7) apresentação clínica; (8) sintomatologia; (9) tratamento; (10) recorrência; (11) follow-up; (12) status. Os dados foram extraídos por um dos autores e discutidos com os demais autores

colaboradores sobre cada variável extraída. Dúvidas durante a extração de dados foram solucionadas a partir da discussão com os demais autores colaboradores.

2.2.4 Qualidade da avaliação – risco de viés

A avaliação crítica dos artigos incluídos foi realizada por meio da ferramenta Joanna Briggs Institute - University of Adelaide para relatos de casos ou séries de casos [10]. Os artigos incluídos foram avaliados de acordo com os parâmetros: Descrição clara das características demográficas dos pacientes, história médica e condição atual do paciente, descrição clara dos dados propedêuticos, tratamento, condição clínica pós-intervenção, eventos adversos e lições proporcionadas pelos relatos e série de casos.

2.2.5 Análise dos dados

Análise estatística foi realizada a partir do Software Jamovi [11]. Frequências absolutas e relativas foram obtidas por análise descritiva. Uma síntese narrativa sobre os dados obtidos também foi realizada.

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Seleção dos artigos

A busca eletrônica selecionou um total de 2287 referências. Depois da remoção de 873 duplicatas, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados e 52 artigos foram selecionados. Após essa etapa, uma busca manual foi realizada e 6 artigos foram selecionados. Dentre os 58 artigos publicados selecionados [12-69] entre os anos de 1972 e 2021, encontraram-se 47 case reports e 11 case series, num total de 74 casos. O fluxograma PRISMA mostra o resultado do processo de busca (Fig.1).

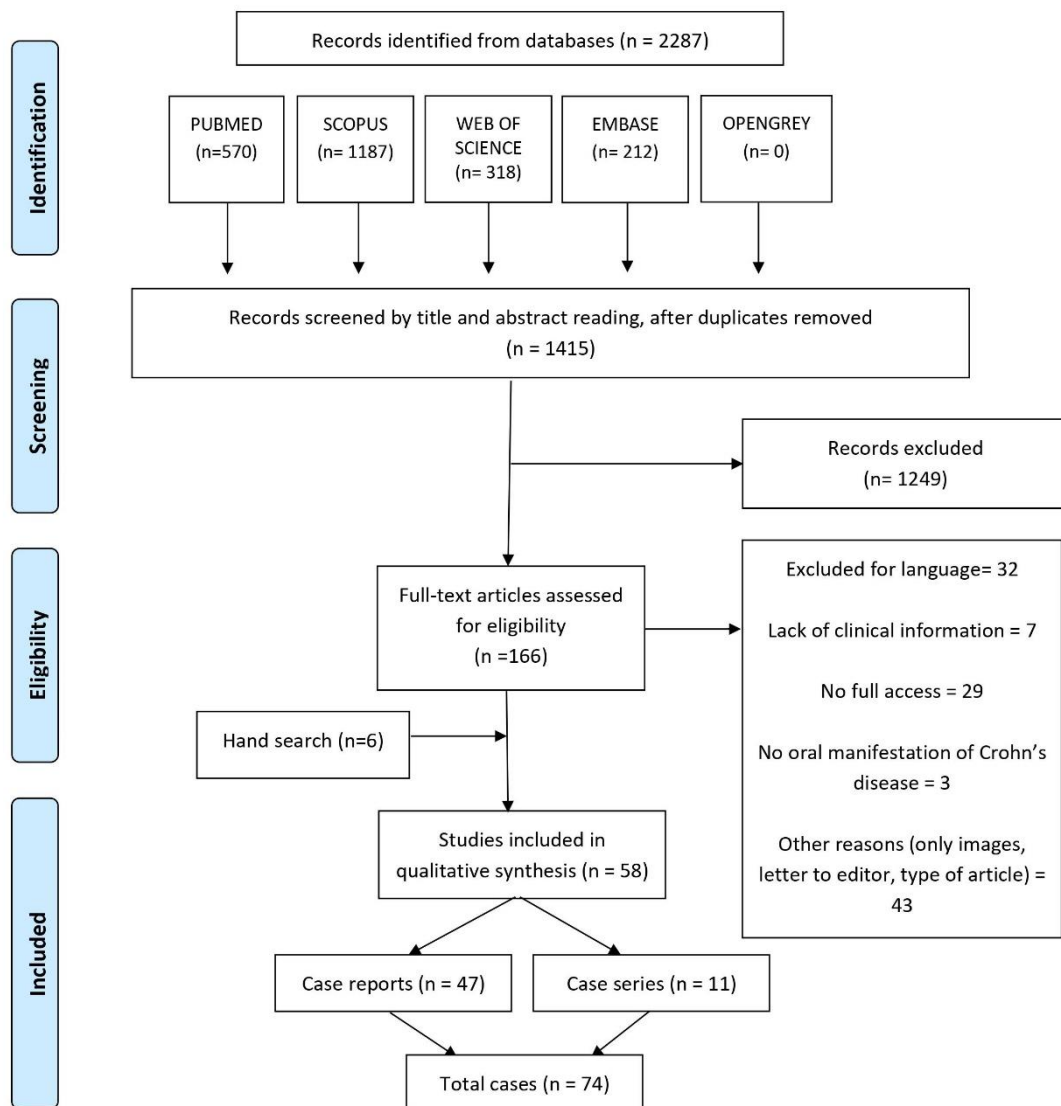


Figura 1 – Fluxograma PRISMA dos resultados da busca nas bases de dados desta revisão sistemática.

2.3.2 Aspectos clínicos

Os 58 artigos foram publicados em 19 países diferentes (Alemanha [$n= 5/8.6\%$], Austrália [$n= 1/1.7\%$], Bélgica [$n= 1/1.7\%$], Brasil [$n= 1/1.7\%$], Canadá [$n= 1/1.7\%$], China [$n= 2/3.4\%$], Escócia [$n= 2/3.4\%$], EUA [$n= 18/31\%$], França [$n= 1/1.7\%$], Grécia [$n= 1/1.7\%$], Holanda [$n= 1/1.7\%$], Índia [$n= 1/1.7\%$], Inglaterra [$n= 14/24.1\%$], Irlanda [$n= 2/3.4\%$], Itália [$n= 3/5.2\%$], Japão [$n= 1/1.7\%$], Polônia [$n= 1/1.7\%$], Portugal [$n= 1/1.7\%$] e Suíça [$n= 1/1.7\%$]) de 4

continentes do globo, sendo a Europa ($n= 33/56.9\%$) e a América ($n= 20/34.49\%$) os continentes com os maiores números de casos.

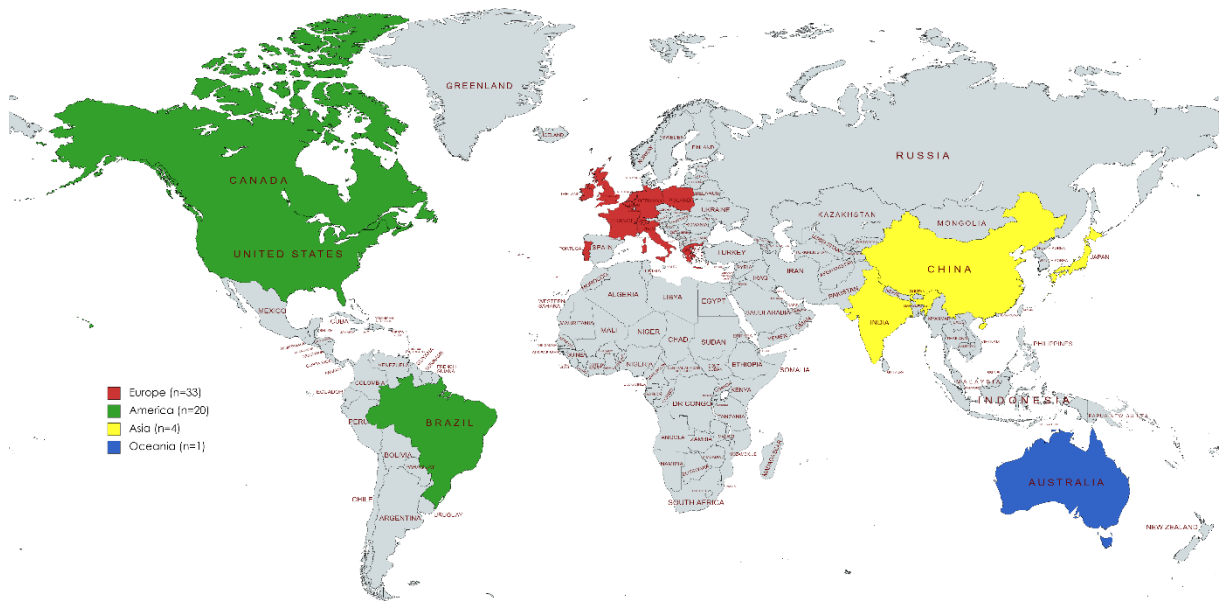


Figura 2 – Mapa de distribuição do número de casos das manifestações orais da doença de crohn por continente.

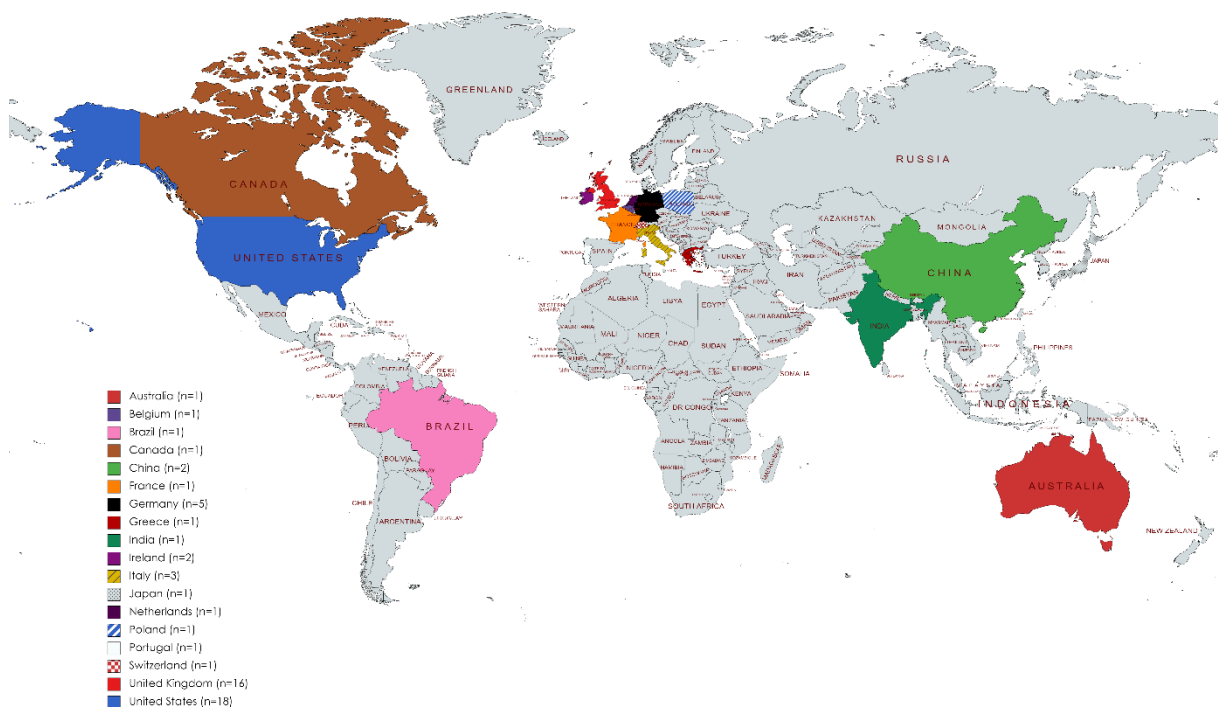


Figura 3 – Mapa de distribuição do número de casos das manifestações orais da doença de crohn por países

A tabela 1 mostra os principais aspectos clínicos e demográficos de pacientes com OMCD. Os casos foram mais prevalentes entre homens ($n=48/64.9\%$) do que em mulheres ($n=26/35.1\%$) numa proporção de 1.8:1. Para um paciente, não foi disponibilizado dado sobre sexo. A mediana de idade para diagnóstico foi de 17 anos e média de 22.7 anos (± 14.3) variando entre 10 dias de nascido até os 64 anos. Em relação a localização anatômica das lesões ($n=154$), a mucosa jugal foi a mais afetada 40 (25.98%), seguida por lábios 38 (24.68%) e gengiva 29 (18.83%). OMCD também foram relatados em outros sítios como sulco vestibular (9.74%), comissura labial 14 (9.09%), palato 9 (5.84%) e língua 9 (5.84%). De acordo com o número de lesões, a OMCD se apresentou principalmente de forma múltipla 51 (68.90%), no entanto, lesões únicas também foram relatadas 23 (31.10%).

De acordo com a apresentação clínica, das 193 manifestações orais relatadas, 54 (28.97%) apresentaram-se como úlceras orais de diferentes aspectos (lineares, granulomatosas, fundas) e 51 (26.42%) como edema ou inchaço nos lábios, sendo as principais OMCD. Outras OMCD foram descritas como mucosa profundamente corrugada ($n=20/10.36\%$), aparência de paralelepípedos ($n=17/8.80\%$), eritema ($n=16/8.30\%$), queilite granulomatosa ou outras granulomatoses orais ($n=16/8.30\%$), gengivite/mucogengivite ($n=11/5.70\%$). As lesões menos frequentes foram: inflamação/abscesso em ductos salivares ($n=5/2.59\%$) e Pyostomatitis vegetans ($n=3/1.55\%$). A maioria dos casos foram assintomáticos 47 (63.50%) do que sintomáticos 27 (36.50%).

Tabela 1. Principais características clínicas e demográficas dos casos com manifestação oral da doença de crohn incluídos nesta revisão sistemática.

Variável	n (%)
Continente^a (n=58)	
Europa	33 (56,90)
América	20 (34,49)
Ásia	4 (6,89)
Oceania	1 (1,72)
Gênero (n=74)	
Masculino	48 (64,9)
Feminino	26 (35,1)
Idade^a (anos) (n=73)	

Média (SD)	22.7 (\pm 14.3)
Mediana	17
Intervalo	0 – 64
Número de lesões (n=74)	
Multiplas	51 (68.90)
Únicas	23 (31.10)
Localização anatômica^b (n=154)	
Mucosa Jugal	40 (25.98)
Lábio	38 (24.68)
Gengiva	29 (18.83)
Fundo de Sulco	15 (9.74)
Comissura Labial	14 (9.09)
Palato	9 (5.84)
Língua	9 (5.84)
Tempo de Evolução das Lesões Orais^a (semanas)	
(n=54)	
Média (SD)	115 (\pm 167)
Intervalo	1 – 960
Apresentação clínica^b (n=193)	
Úlceras Orais	54 (28.97)
Edema Labial	51 (26.42)
Corrugamento das Mucosas	20 (10.36)
Aspecto de “pedras de calçada”	17 (8.80)
Eritema	16 (8.30)
Granulomatoses Orofaciais	16 (8.30)
Gengivite/Mucogengivite	11 (5.70)
Inflamação/ abscesso do ducto de GS	5 (2.59)
Pioestomatite vegetante	3 (1.55)
Simtomatologia (n=74)	
Não	47 (63.50)
Sim	27 (36.50)

Lesão oral como primeira manifestação da doença (n=74)

Não	46 (62.20)
Sim	28 (37.80)

SD, Desvio padrão.

^a Não foram disponibilizados dados sobre alguns casos

^b Essa variável não foi analisada por número de indivíduos, mas pelo número de lesões apresentadas por caso.

A tabela 2 mostra os dados relacionados ao tratamento, recorrência, acompanhamento e sobrevida. O tratamento para CD é baseado em três modalidades: terapia farmacológica (PT), suporte nutricional (NST) e cirurgia, isoladamente ou combinadas entre si. A modalidade de tratamento mais utilizada foi apenas terapia farmacológica ($n=57/82.60\%$), seguida pelas combinações PT + NST ($n=6/ 8.70\%$), PT + cirurgia ($n=3/4.35\%$), PT+NST+cirurgia ($n=2/2.90\%$) e apenas NST ($n=1/1.45\%$). Na terapia farmacológica, o medicamento mais utilizado foram os corticóides sistêmicos ($n=41/30.83\%$), seguido pelos aminosalicilatos ($n=22/16.54\%$) e corticóides tópicos ($n=19/14.29\%$). Outros medicamentos também foram utilizados nos casos descritos, como: os imunomoduladores ($n=17/12.78\%$), terapia biológica ($n=13/9.77\%$), antibióticos ($n=12/9.02\%$) e outros medicamentos ($n=9/6.77\%$).

O tempo de evolução das lesões da CD foram descritos em 54 casos, sendo a média de 115 semanas (± 167) variando entre 1 e 960 semanas. Na maioria dos casos 45 (69.2%) não foi relatado recorrência, enquanto 20 (30.8%) dos casos recorreram. Em 9 casos não havia informações sobre recorrência. Apenas 30 casos forneceram informações sobre follow-up. A duração média da vigilância variou de 2 a 624 semanas, com uma média de 88.5 (± 136) semanas. Houve apenas 1 (1.4%) morte e 73 (98.6%) vivos nos 74 casos relatados.

Tabela 2 – Dados sobre tratamento, recorrência, tempo de acompanhamento e sobrevida dos casos com manifestação oral da doença de crohn incluídos nesta revisão sistemática.

Variável	n (%)
Tratamento^a (n=69)	
Apenas PT	57 (82.60)
PT + NST	6 (8.70)
PT + Surgery	3 (4.35)

PT + NST + Surgery	2 (2.90)
Apenas NST	1 (1.45)
Tratamento Farmacológico^b (n=133)	
Corticosteróides Sistêmicos	41 (30.83)
Prednisona	26 (19.54)
Esteróides Orais não especificados	14 (10.52)
Hidrocortisona	1 (0.75)
Aminossalicilatos	22 (16.54)
Sulfasalazina	12 (9.02)
Mesalazina	9 (6.76)
Não-especificado	1 (0.75)
Corticosteróides Tópicos	19 (14.29)
Triancinolona Acetonida	7 (5.26)
Propionato de Clobetasol	6 (4.51)
Dipropionato de Betametasona 0,05%	3 (2.25)
Gel de Fluocinonida 0,05%	3 (2.25)
Imunomoduladores	17 (12.78)
Azatioprina	11 (8.27)
Metotrexato	3 (2.25)
6-Mercaptopurina	3 (2.25)
Terapia Biológica	13 (9.77)
Inflixumabe	8 (6.01)
Adalimumabe	5 (3.76)
Antibióticos	12 (9.02)
Metronidazol	8 (6.01)
Tetraciclina	3 (2.25)
Erithromicina	1 (0.75)
Outros^c	9 (6.77)

Recorrência^a (n=65)

Não	45 (69.2)
Sim	20 (30.8)

Follow-up^a (semanas) (n=30)

Média (SD)	88.5 (\pm 136)
Intervalo	2 - 624

Sobrevida (n=74)

Vivos	73 (98.6)
Mortos	1 (1.4)

SD, Desvio padrão.

^a Não foram disponibilizados dados sobre alguns casos

^b Essa variável não foi analisada por número de indivíduos, mas pelo número de medicações por caso.

^c Outras terapias farmacológicas incluíram: Talidomida (6), Ranitidina (1), Rabeprazol (1) e γ -globulina (1).

2.3.3 Determinação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Em relação aos relatos de caso, todos os artigos apresentaram uma descrição clara das características demográficas e da condição clínica dos pacientes. Além disso, todos os artigos forneceram lições de aprendizado. A maioria dos estudos forneceram a história médica dos pacientes, testes diagnósticos e tratamentos para a condição. Alguns relatos não demonstraram claramente a condição clínica após tratamento. Dois casos relataram eventos adversos.

Em relação a série de casos, todos os artigos apresentaram critérios claros de inclusão e de confiabilidade, sítios clínicos e dados demográficos. A maioria da série de casos teve consecutiva inclusão de participantes. Apenas 2 artigos descreveram claramente o follow-up dos casos descritos.

As tabelas suplementares com as informações da avaliação da qualidade metodológica encontram-se em anexo no final do manuscrito.

2.4 DISCUSSÃO

A CD tem se tornado uma doença global e desafiadora para o campo da saúde pública devido a sua complexidade e custo [70]. A CD é mais comum nos países industrializados do ocidente, principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental [1], [70]. Uma revisão sistemática de base populacional de Ng et al. 2017 [70] mostrou que 75% dos estudos

relacionados com a CD tinham reportado aumentos significativos na incidência na América do Norte e na Europa no século passado e se mantém estáveis atualmente, apesar do aumento da incidência na Ásia e na América do Sul [70-71]. A partir disso, esta revisão sistemática revelou que dos 58 casos e relatos de casos das OMCD, 56,9% eram da Europa Ocidental e 34,49% da América, sendo os EUA o Reino Unido os países com os maiores números de casos, corroborando com a literatura sobre os aspectos demográficos da CD intestinal.

Dados sobre a prevalência das manifestações orais da CD é variável. Na literatura há uma revisão sistemática [3] descrevendo a prevalência das manifestações orais das doenças inflamatórias intestinais em geral, o que inclui ambas (CD e colite ulcerativa (UC)), mas não exclusivamente da CD. Porém, sabe-se que existe uma faixa de prevalência quando se associa o surgimento das lesões orais com a CD entre 0,5 e 80% dos casos [72].

O perfil epidemiológico dos casos incluídos nesta revisão sistemática em relação as OMCD são pacientes do sexo masculino (64,9%), com casos variando a idade entre 0 e 64 anos. A CD pode ocorrer em qualquer idade e há controvérsias sobre a predileção de sexo na literatura [73-74]. Uma das teorias é que as mulheres possuem um risco menor de CD em comparação aos homens até a puberdade, quando há uma troca deste perfil, com as mulheres tendo um risco maior [75]. Este fato pode estar relacionado aos hormônios sexuais (principalmente estrogênios) e fases críticas (puberdade e menopausa) que podem induzir alterações epigenéticas que contribuem na patogênese e epidemiologia da CD [75]. A partir dos dados obtidos, as OMCD acometem principalmente pacientes pediátricos e do sexo masculino, com proporção de 1.8:1 em relação as mulheres e com a mediana de idade aos 17 anos.

Apesar da etiopatogenia incerta, variações genéticas relacionadas à hereditariedade e polimorfismos, estão associadas a CD, o que incluem os genes ATG16L1, TNFSF15, NOD2 / CARD15, IL23R, IL10RA e IBD5 [76-77]. Nesta revisão, foi selecionado um caso de uma recém-nascida, onde a primeira manifestação da doença foi o aparecimento das úlceras orais e o diagnóstico da CD foi realizado após sequenciamento genético que encontrou mutação no gene IL10RA, tanto na recém-nascida quanto nos pais [43]. Logo, a associação genética relacionada à CD e às manifestações orais dela precisam de mais evidências.

O diagnóstico das lesões orais da CD é desafiador e é realizado a partir das características clínicas e histológicas após biópsia destas lesões [78]. As lesões orais geralmente se assemelham morfológica e histologicamente com as lesões intestinais [7], [78]. Histologicamente, os achados geralmente revelam granulomas não caseosos e não relacionados a presença de corpos estranhos [7]. Por se tratar de uma doença granulomatosa, as doenças que podem induzir uma reação granulomatosa na cavidade oral devem ser inseridas no diagnóstico diferencial das

OMCD como: materiais odontológicos (resinas, amálgamas e entre outros), infecções (principalmente as de origem fúngica) e outras doenças granulomatosas (ex. doença de Wegener) [7], [78]. As granulomatoses orofaciais (OG), embora não haja consenso na literatura de que elas podem estar relacionadas com a CD [79], as foram responsáveis por 8,30% dos nossos achados nesta revisão e acredita-se que estas condições podem ser consideradas OMCD.

As lesões orais na CD podem ocorrer em qualquer sítio da cavidade oral entre as principais a mucosa jugal, lábios, língua, gengiva, palato e glândulas salivares [3],[7]. As OMCD podem estar associadas com a doença em si (manifestação intestinal), com deficiências nutricionais ou com complicações do tratamento, mas o diagnóstico é desafiador tanto para os dentistas como para os médicos gastroenterologistas para saber qual a relação entre a CD e as lesões que ocorrem na boca [80]. Nossos achados demonstram que as ulcerações orais (específicas ou não), edema labial, dobraduras/corrugamento das mucosas orais, aparência de pedras de calçada na mucosa, eritema oral e lesões granulomatosas na boca como a queilite granulomatosa correspondem a 91,15% dos achados clínicos nos casos incluídos nesta revisão sistemática, podendo sugerir que estas apresentações clínicas podem ser consideradas alterações específicas para as OMCD.

Outro achado relevante é que as lesões orais relacionadas a CD são principalmente múltiplas (68,90%), assintomáticas (63,50%), tendo como localizações preferenciais a mucosa jugal, lábios e gengiva somando aproximadamente 70% das lesões verificadas em boca. Na mucosa jugal as lesões mais frequentes são as ulcerações (específicas e não específicas), o corrugamento e o aspecto de pedras de calçada; nos lábios são o edema e a presença de fissuras, e na gengiva são as ulcerações e gengivite/mucogengivite. O diagnóstico por associação dos achados clínicos verificados na manifestação intestinal como o aspecto de pedras de calçada, múltiplas ulcerações e sintomatologia podem auxiliar o dentista no diagnóstico da CD com manifestação oral.

A piodontite vegetante (PV) foi encontrada em 1,55% das 193 manifestações orais verificadas nesta revisão. A PV é uma condição rara que se apresenta como múltiplas pústulas com base eritematosa e por vezes com aparência de trilha de caracol [81-82]. A PV está associada a doenças intestinais inflamatórias na maioria dos casos. No entanto, esta condição parece estar associada mais a uma manifestação oral da UC do que da CD [82].

As lesões orais podem ser a primeira manifestação da CD [7]. Os dados obtidos nesta revisão evidenciam que 37,8% das lesões orais foram identificadas como a primeira manifestação da CD e que o tempo de evolução das lesões foram em média de 115 semanas. OMCD podem preceder, aparecerem ao mesmo tempo ou posteriormente aos sinais e sintomas intestinais [80]. Acredita-se que as OMCD podem ser mais agressivas quando a manifestação intestinal está ativa,

no entanto, não há evidências suficientes que suportem essa hipótese. Provavelmente, algumas lesões orais passam despercebidas por serem predominantemente assintomáticas, durante a avaliação dos gastroenterologistas. É de suma importância identificar as lesões orais que podem preceder o diagnóstico de CD intestinal afim de proporcionar um plano de tratamento integral e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

Por ser uma doença sistêmica, crônica e sem cura, o tratamento para CD visa evitar complicações relacionadas a períodos de exacerbação da doença, melhoria da qualidade de vida e manutenção do aporte calórico. Assim sendo, as principais medidas de tratamento para a comorbidade é o tratamento farmacológico, não farmacológico (suporte nutricional) e para os casos mais graves a cirurgia, podendo haver associação entre essas medidas [4], [7]. Os resultados deste estudo mostram que 82.60% dos casos utilizaram apenas o tratamento farmacológico, sendo a principal medida terapêutica para os casos relacionados às OMCD.

Ademais, as lesões orais da CD podem se comportar e responder ao tratamento das manifestações intestinais de forma diferente e independente. O manejo terapêutico das OMDC deve estar aliado com o tratamento da manifestação intestinal [6-7]. Os aminossalicilatos, corticosteroides tópicos ou sistêmicos, antibióticos, imunomoduladores e agentes biológicos são fármacos indicados para o tratamento das manifestações intestinais e extra intestinais da CD, quando devidamente indicados [4], [72]. Em nossos achados, todas estas classes de medicamentos foram utilizadas no tratamento das OMCD. Os corticosteroides são a classe de medicamento mais utilizado no tratamento farmacológico, sendo a prednisona (aprox. 20%) o agente farmacológico mais utilizado. No entanto, apesar dos corticóides serem os mais utilizados, não foi possível avaliar a eficácia desta classe de medicamento (e dos demais) a longo prazo (follow-up), devido à dificuldade em obter dados sobre o perfil de recorrência e efetividade do tratamento.

Apesar dos dados mostrarem que cerca de 30% dos casos das OMCD serem recorrentes, não foi possível fazer uma relação entre a recorrência e o tipo de tratamento utilizado. O uso de corticosteroides tópicos e de terapia biológica parecem ser as medicações mais eficazes e com remissão completa das lesões orais [8],[83], porém dos 30% dos casos recorrentes apenas 20% destes possuíam informações sobre remissão completa após o uso destas classes de medicamentos. Logo, não há evidência que suporte a eficácia dessas medicações para as lesões orais de CD.

Algumas limitações foram constatadas neste estudo. O estudo incluiu relatos de caso e série de casos para obter maior nível de detalhamento dos casos a serem incluídos, no entanto, estudos retrospectivos não foram incluídos. Muitos estudos foram excluídos por falta de acesso. Há uma

variação cronológica grande dos casos incluídos no estudo, variando entre 1972 e 2021, que pode causar uma certa inconsistência sobre tratamentos mais atuais acerca das OMCD.

Concluindo, as OMCD são lesões que podem preceder as manifestações intestinais. Logo, cirurgiões-dentistas estomatologistas devem saber reconhecer e diagnosticar tais lesões. Esta revisão sistemática oferece dados relevantes sobre as OMCD e podem guiar clínicos ao diagnóstico destas lesões. Portanto, o acompanhamento multiprofissional com gastroenterologistas, cirurgiões-dentistas, nutricionistas e demais profissionais da saúde se faz necessário para o correto manejo da CD, a fim de proporcionar uma maior qualidade de vida para os pacientes.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características clínicas e demográficas descritas nesta revisão podem auxiliar cirurgiões-dentistas e gastroenterologistas no diagnóstico prévio da CD. Estudos sobre o tratamento, eficácia de tratamento e recorrência das lesões orais devem ser mais investigados.

REFERÊNCIAS

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1088-1103.
2. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):467-71.
3. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, Petruzzi M. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2019 Jul 15;9(3):77.
4. Papacosta NG, Nunes GM, Pacheco RJ, Cardoso MV, Guedes VR. Doença de Crohn: um artigo de revisão. *Revista de Patologia do Tocantins.* 2017, 4(2): 25-35.
5. Bradley PJ, Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Crohn's disease manifesting in the head and neck. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:237-241.
6. Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent.* 2017 Oct 1;9(10):e1242-e1248.
7. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(1):40-60.
8. Samaan M, Campbell S, Cunningham G, Tamilarasan AG, Irving PM, McCartney S. Biologic therapies for Crohn's disease: optimising the old and maximising the new. *F1000Res.* 2019 Jul 29;8:F1000 Faculty Rev-1210.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1006-12.
10. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache.* 2013 Nov-Dec;53(10):1541-7.
11. The jamovi project (2021). *jamovi (Version 1.6)* [Computer Software].

12. Ahmad I, Owens D. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2001 Apr;15(4):273-5. doi: 10.1155/2001/602183.
13. Ayangco L, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Pyostomatitis vegetans as an early sign of reactivation of Crohn's disease: a case report. *J Periodontol*. 2002 Dec;73(12):1512-6. doi: 10.1902/jop.2002.73.12.1512.
14. Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Aug;46(2):234-45. doi: 10.1016/0030-4220(78)90198-6.
15. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology*. 2003;206(3):273-8. doi: 10.1159/000068900.
16. Bokemeyer A, Tentrop N, Barth PJ, Lenze F, Hengst K, Kleinheinz J, Bettenworth D. Successful treatment of oral Crohn's disease by anti-TNF-alpha dose escalation - a case report. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jun 18;18(1):88. doi: 10.1186/s12876-018-0818-7.
17. Bottomley WK, Giorgini GL, Julienne CH. Oral extension of regional enteritis (Crohn's disease). Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Sep;34(3):417-20. doi: 10.1016/0030-4220(72)90317-9.
18. Brook IM, King DJ, Miller ID. Chronic granulomatous cheilitis and its relationship to Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Oct;56(4):405-8. doi: 10.1016/0030-4220(83)90351-1.
19. Brunner B, Hirschi C, Weimann R, Seibold F. Treatment-resistant lingual Crohn's disease disappears after infliximab. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Oct;40(10):1255-9. doi: 10.1080/00365520510023512.
20. Cameron EA, Middleton SJ. Elemental diet in the treatment of orofacial Crohn's disease. *Gut*. 2003 Jan;52(1):143. doi: 10.1136/gut.52.1.143.
21. Carr D. Granulomatous cheilitis in Crohn's disease. *Br Med J*. 1974 Dec 14;4(5945):636. doi: 10.1136/bmj.4.5945.636.

22. Ciacci C, Bucci C, Zingone F, Iovino P, Amato M. Buccal localization of Crohn's disease with long-term infliximab therapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Nov 30;8:397. doi: 10.1186/1752-1947-8-397.
23. Coenen C, Börsch G, Müller KM, Fabry H. Oral inflammatory changes as an initial manifestation of Crohn's disease antedating abdominal diagnosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1988 Jul;31(7):548-52. doi: 10.1007/BF02553730.
24. Diamond T, Patterson PG, Emerson TG. Oral Crohn's disease: the distinction from the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Ulster Med J*. 1990 Oct;59(2):223-4, 186.
25. Dummer W, Lurz C, Jeschke R, Meissner N, Rose C, Bröcker EB. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease in a 3-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 1999 Jan-Feb;16(1):39-42. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99012.x.
26. Dunlap CL, Friesen CA, Shultz R. Chronic stomatitis: an early sign of Crohn's disease. *J Am Dent Assoc*. 1997 Mar;128(3):347-8. doi: 10.14219/jada.archive.1997.0198.
27. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Apr;135(4):439-42. doi: 10.1001/archderm.135.4.439.
28. Eckel A, Lee D, Deutsch G, Maxin A, Oda D. Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *J Clin Exp Dent*. 2017 Jul 1;9(7):e934-e938. doi: 10.4317/jced.53914.
29. Eisenbud L, Katzka I, Platt N. Oral manifestations in Crohn's disease. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Nov;34(5):770-3. doi: 10.1016/0030-4220(72)90294-0.
30. Ellis JP. Crohn's disease with mouth involvement. *Proc R Soc Med*. 1972 Dec;65(12):1080.
31. Ficarra G, Cicchi P, Amorosi A, Piluso S. Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993 Feb;75(2):220-4. doi: 10.1016/0030-4220(93)90097-n.

32. Frankel DH, Mostofi RS, Lorincz AL. Oral Crohn's disease: report of two cases in brothers with metallic dysgeusia and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Feb;12(2 Pt 1):260-8. doi: 10.1016/s0190-9622(85)80033-5.
33. Frost SS, Elstein MP, Latour F, Roth JL. Crohn's disease of the mouth and ovary. *Dig Dis Sci*. 1981 Jun;26(6):568-71. doi: 10.1007/BF01308109.
34. Gagoh OK, Qureshi RM, Hendrickse MT. Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Jul;88(1):33-6. doi: 10.1016/s1079-2104(99)70190-3.
35. Georgesen C, Huang J, Avarbock A, Harp J, Magro C. Orofacial granulomatosis and erythema multiforme in an adolescent with Crohn's disease. *Pediatr Dermatol*. 2018 Sep;35(5):e294-e297. doi: 10.1111/pde.13548.
36. Ghandour K, Issa M. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 Nov;72(5):565-7. doi: 10.1016/0030-4220(91)90495-x.
37. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, Schölmerich J, Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Aug;14(8):873-6. doi: 10.1097/00042737-200208000-00010.
38. Harikishan G, Reddy NR, Prasad H, Anitha S. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012 Aug;4(Suppl 2):S431-4. doi: 10.4103/0975-7406.100322.
39. Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 May;95(5):576-85. doi: 10.1067/moe.2002.113.
40. Huang ML, Wu YQ, Ruan WH. A rare case of pediatric Crohn's disease and alveolar bone loss: a report and review. *Transl Pediatr*. 2020 Oct;9(5):720-725. doi: 10.21037/tp-20-279.
41. Lazzerini M, Martelossi S, Cont G, Bersanini C, Ventura G, Fontana M, Zuin G, Ventura A, Taddio A. Orofacial granulomatosis in children: think about Crohn's

- disease. *Dig Liver Dis*. 2015 Apr;47(4):338-41. doi: 10.1016/j.dld.2014.12.012. Epub 2014 Dec 30.
42. Lim S, Dohil R, Meadows N, Domizio P, Sanderson IR. Treatment of orofacial and ileo-colonic Crohn's disease with total enteral nutrition. *J R Soc Med*. 1998 Sep;91(9):489-90. doi: 10.1177/014107689809100909.
43. Lv H, Qiao B, Fang L, Yang L, Wang Q, Wu S, Ren P, Li L. Neonatal Crohn's disease with Oral ulcer as the first symptom caused by a compound heterozygote mutation in IL-10RA: a case report. *Hereditas*. 2019 Dec 26;156:38. doi: 10.1186/s41065-019-0114-8.
44. Mahadevan U, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Feb;7(1):38-42. doi: 10.1097/00054725-200102000-00006.
45. Malins TJ, Wilson A, Ward-Booth RP. Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 Jul;72(1):19-21. doi: 10.1016/0030-4220(91)90182-c.
46. Mergulhão P, Magro F, Pereira P, Correia R, Lopes JM, Magalhães J, Dias JM, Carneiro F, Tavarela-Veloso F. Gingival hyperplasia as a first manifestation of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(10):1946-9. doi: 10.1007/s10620-005-2965-2.
47. Mills CC, Amin M, Manisali M. Salivary duct fistula and recurrent buccal space infection: a complication of Crohn's disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Dec;61(12):1485-7. doi: 10.1016/j.joms.2003.06.003.
48. Nishikawa J, Hosokawa A, Sugiyama T. Palatal ulcer as an initial manifestation of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;12(12):e115-6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.026. Epub 2014 Jul 19.
49. Oakley JR, Lawrence DA, Fiddian RV. Sarcoidosis associated with Crohn's disease of ileum, mouth and oesophagus. *J R Soc Med*. 1983 Dec;76(12):1068-71. doi: 10.1177/014107688307601219.

50. Ojha J, Cohen DM, Islam NM, Stewart CM, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn disease. *J Am Dent Assoc.* 2007 Dec;138(12):1574-81; quiz 1614-5. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0106.
51. Pazheri F, Alkhouri N, Radhakrishnan K. Pyostomatitis vegetans as an oral manifestation of Crohn's disease in a pediatric patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Dec;16(12):2007. doi: 10.1002/ibd.21245. PMID: 20146344.
52. Pereira MS, Munerato MC. Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports. *Clin Med Res.* 2016 Mar;14(1):46-52. doi: 10.3121/cm.2015.1307. Epub 2016 Feb 10.
53. Quezada S, Turner PL, Alexiev B, Daly B, Cross R. Severe refractory orofacial Crohn's disease: report of a case. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2290-5. doi: 10.1007/s10620-008-0588-0. Epub 2008 Dec 10.
54. Salek H, Balouch A, Sedghizadeh PP. Oral manifestation of Crohn's disease without concomitant gastrointestinal involvement. *Odontology.* 2014 Jul;102(2):336-8. doi: 10.1007/s10266-013-0108-3. Epub 2013 May 8.
55. Sánchez AR, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Oral ulcerations are associated with the loss of response to infliximab in Crohn's disease. *J Oral Pathol Med.* 2005 Jan;34(1):53-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00273.x.
56. Seghers AK, Grosber M, Urbain D, Mana F. Cheilitis granulomatosa and Crohn's disease : a case report. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019 Apr-Jun;82(2):326-328.
57. Sidiropoulos M, Skuy B. Crohn's disease presenting with atypical mucocutaneous lesions in an 11 year old boy. *Mcgill J Med.* 2011 Jun;13(1):28.
58. Staines KS, Green R, Felix DH. The management of fistulizing oral Crohn's disease with infliximab. *J Oral Pathol Med.* 2007 Aug;36(7):444-6. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00430.x.
59. Stankler L, Ewen SW, Kerr NW. Crohn's disease of the mouth. *Br J Dermatol.* 1972 Nov;87(5):501-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1972.tb01599.x.
60. Stavropoulos F, Katz J, Guelmann M, Bimstein E. Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: a case report. *Pediatr Dent.* 2004 Jul-Aug;26(4):355-8.

61. Szczeklik K, Darczuk D, Krok-Ziółkowska J, Ligara J, Kuszaj M, Cibor D, Pytko-Polończyk J, Owczarek D. Oral non-specific lesions in patient with Crohn's disease - a case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Oct 23;48(287):349-353.
62. Tatnall FM, Dodd HJ, Sarkany I. Crohn's disease with metastatic cutaneous involvement and granulomatous cheilitis. *J R Soc Med*. 1987 Jan;80(1):49-51.
63. Taylor VE, Smith CJ. Oral manifestations of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975 Jan;39(1):58-66. doi: 10.1016/0030-4220(75)90396-5.
64. Triantafillidis JK, Valvi FZ, Merikas E, Peros G, Galitis ON, Gikas A. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2008 Feb 25;2:60. doi: 10.1186/1752-1947-2-60.
65. Thomas C, Dimmock M, Gilletta de Saint-Joseph C, Barres B, Paul C, Cousty S, Laurencin-Dalicieux S. How Oral Specialists Can Help Diagnose and Manage Extra-Digestive Inflammatory Bowel Disease Complications. *Case Rep Gastroenterol*. 2021 Mar 4;15(1):276-281. doi: 10.1159/000513156.
66. van de Scheur MR, van der Waal RI, van Bodegraven AA, Völker-Dieben HJ, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 May-Jun;34(5):557-9. doi: 10.1097/00004836-200205000-00016.
67. Varley EW. Crohn's disease of the mouth. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Apr;33(4):570-8. doi: 10.1016/0030-4220(72)90369-6.
68. Ward CS, Dunphy EP, Jagoe WS, Sheahan DG. Crohn's disease limited to the mouth and anus. *J Clin Gastroenterol*. 1985 Dec;7(6):516-21. doi: 10.1097/00004836-198512000-00015.
69. Woo VL. Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Dent*. 2015;2015:830472. doi: 10.1155/2015/830472. Epub 2015 Jul 9.
70. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and

- prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778.
71. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
 72. Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral Dis*. 2012 Jan;18(1):1-15.
 73. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1541-6.
 74. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, Nielsen KR, Brassard P, Vutcovici M, Bitton A, Bernstein CN, Leddin D, Tamim H, Stefansson T, Loftus EV Jr, Moum B, Tang W, Ng SC, Garry R, Sincic B, Bell S, Sands BE, Lakatos PL, Végh Z, Ott C, Kaplan GG, Burisch J, Colombel JF. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1079-1089.e3.
 75. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Apr 28;13:1756284820915043.
 76. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 7;18(5):412-24.
 77. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep*. 2020 Apr;47(4):3053-3063..
 78. Laranjeira, N., Fonseca, J., Meira, T., Freitas, J., Valido, S., Leitão, J. Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia* 2015; 52(2), 105–110.
 79. Gavioli CFB, Florezi GP, Dabronzo MLD, Jiménez MR, Nico MMS, Lourenço SV. Orofacial Granulomatosis and Crohn Disease: Coincidence or Pattern? A Systematic Review. *Dermatology*. 2021;237(4):635-640.

80. Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;33(2):355-364.
81. Hansen LS, Silverman S Jr, Daniels E. The differential diagnosis of pyostomatitis vegetans and its relation to bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 363–73.
82. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 7;22(25):5655-67.
83. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):831-842.

ANEXOS – TABELAS COMPLEMENTARES

Tabela 3 – Risco de viés dos relatos de caso desta revisão sistemática

Author	Year of publication	Were patient's demographic characteristics clearly described?	Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	Was the post-intervention clinical condition clearly described?	Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	Does the case report provide takeaway lessons?
Huang et al.	2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Szczeklik et al.	2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Lv et al.	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Seghers et al.	2019	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Bokemeyer et al.	2018	Yes	No	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes
Georgeses et al.	2018	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Yes

Eckel et al.	2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Woo et al.	2015	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Ciacci et al.	2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Nishikawa et al.	2014	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Salek et al.	2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Harikishan et al.	2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes
Pazheri et al.	2010	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Sidiropoulos et al.	2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes

Quezada et al.	2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Triantafyllidis et al.	2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes
Staines et al.	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Brunner et al.	2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Mergulhão et al.	2005	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Sanchez et al.	2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Stavropoulos et al.	2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Bogenrieder et al.	2003	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	\Yes	No	No	No	Yes

Dunlap et al.	1997	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Stankler et al.	1997	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes
Ficarra et al.	1993	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes
Ghandour et al.	1991	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes
Malins et al.	1991	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Diamond et al.	1990	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Coenen et al.	1988	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Lim et al.	1988	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes

Tatnall et al.	1987	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Ward et al.	1985	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Brook et al.	1983	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Oakley et al.	1983	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Frost et al.	1981	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Yes
Taylor & Smith	1975	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Carr et al.	1974	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Bottomley et al.	1972	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes

Eisenbud et al.	1972	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Ellis et al.	1972	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes

Tabela 4 – Risco de viés das séries de casos desta revisão sistemática

Author(s)	Year	Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Did the case series have complete inclusion of participants?	Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Was statistical analysis appropriate?
Thomas et al.	2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	NA
Pereira et al.	2016	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	NA
Lazzerini et al.	2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA
Ojha et al.	2007	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA

Girlich et al.	2002	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA
Ahmad et al.	2001	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA
Dupuy et al.	1999	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA
Frankel et al.	1985	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA
Bernstein et al.	1978	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA
Varley et al.	1972	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	NA

NA – Not applicable

