

Dificuldades no diagnóstico das manifestações orais da Doença de Crohn

Difficulties in diagnosing oral manifestations of Chron's Disease

Dificultades para diagnosticar las manifestaciones orales de la Enfermedad de Crohn

Rayssa Sawan Mendonça¹, Geisa Ribeiro Borges¹, Pedro de Lacerda Lima¹, Eduardo Guerra Barbosa Sandoval¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de paciente jovem do sexo masculino com história de ulcerações orais recorrentes e graves, porém sem sintomas gastrointestinais. **Detalhamentos de caso:** Durante a investigação do caso após internação em hospital geral, foi diagnosticada doença de Crohn de intestino grosso, porém com manifestações orais importantes. Paciente com histórico de lesões ulceradas importantes e intermitentes em mucosa oral há quatro anos. Relatou aumento da frequência do surgimento das lesões no último ano, e há um mês da data de internação, iniciou quadro de odinofagia, hiporexia e perda ponderal de sete quilos. Ao exame do aparelho respiratório apresentou murmúrios vesiculares fisiologicamente distribuído. Colonoscopia resultou Cólon ascendente com deformidade no Ceco, ulcerações aftoides, hiperemia e distorção do aspecto no local Válvula Ileocecal deformada com lesões aftoides e edema, que impossibilitou a passagem do aparelho para o íleo terminal. **Considerações finais:** O caso tem relevância por se tratar de apresentação incomum dessa doença inflamatória intestinal, sendo realizada também revisão bibliográfica sobre o assunto que demonstrou haver poucos relatos no mundo semelhantes. Sugere-se que o profissional de saúde deve estar atento também a essa forma de manifestação da doença de Crohn.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Úlceras orais, Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a young male patient with a history of recurrent and severe oral ulcerations, but without gastrointestinal symptoms. **Case details:** During the investigation of the case after admission to a general hospital, Crohn's disease of the large intestine was diagnosed, but with important oral manifestations. Patient with a history of major and intermittent ulcerated lesions in the oral mucosa for four years. She reported an increase in the frequency of the appearance of lesions in the last year, and one month before the hospitalization date, she started to suffer from odynophagia, hyporexia and weight loss of seven kilos. Upon examination of the respiratory system, she had physiologically distributed breath sounds. Colonoscopy resulted in an ascending colon with deformity in the cecum, aphthoid ulcerations, hyperemia and distortion of appearance at the site. **Final considerations:** The case is relevant because it is an unusual presentation of this inflammatory bowel disease, and a bibliographic review on the subject has also been carried out, which demonstrated that there are few similar reports in the world. It is suggested that the health professional should also be aware of this form of Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, Oral ulcer, Diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Reportar caso de paciente masculino joven con antecedentes de ulceraciones orales recurrentes y severas, pero sin síntomas gastrointestinales. **Detalles del caso:** Durante investigación tras el ingreso en un hospital general, se diagnosticó enfermedad de Crohn de intestino grueso, pero con importantes

¹ Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP.

manifestaciones bucales. Paciente con antecedente de lesiones ulceradas mayores e intermitentes en mucosa oral hace cuatro años. Refirió un aumento en frecuencia de aparición de lesiones en el último año, y un mes antes de la fecha de ingreso, comenzó a padecer odinofagia, hiporexia y pérdida de peso de siete kilos. Examen del sistema respiratorio mostró soplos vesiculares distribuidos fisiológicamente. Colonoscopia resultó en un colon ascendente con deformidad en el ciego, ulceraciones aftoides, hiperemia y distorsión de la apariencia en el sitio, deformación de la válvula ileocecal con lesiones aftoides y edema que impedía el paso del dispositivo al íleon terminal. **Consideraciones finales:** Caso cobra relevancia por tratarse de una presentación inusual de esta enfermedad inflamatoria intestinal, y también se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el tema, que ha demostrado que existen pocos reportes similares en el mundo. Sugiere que el profesional de la salud también esté al tanto de esta forma de enfermedad de Crohn.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Úlceras bucales, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC), apesar de etiologia pouco conhecida, se engloba no grupo das doenças inflamatórias intestinais e está relacionada com a hiperatividade do sistema imune digestivo através de anormalidades das células T helper-1, provocando superprodução de citocinas como IL-12, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa (ATARBACHI-MOGHADAM S, et al., 2016). Ela é caracterizada pelo acometimento, focal, assimétrico (lesões salteadas semelhantes à pedra de calçamento) e transmural de todo o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, envolvendo, principalmente o íleo terminal e o colón (HOVDE O e MOUM BA, 2012; ADEGUN OK, et al., 2013; CIACCI C, et al., 2014).

Primeiramente descrita em 1932 por Burrill Crohn (SILVA CF, 2021), sua incidência varia de acordo com as várias regiões do globo, sendo maior na América do Norte e Europa, porém em ascensão nos países em desenvolvimento. No mundo foram relatados 365 casos por 100.000 habitantes, sendo a prevalência de 50:100.000 e a incidência de 5:100.000. De acordo com o Ministério da Saúde de 2014, na cidade de São Paulo, foram estimados 14,8 casos por 100.000 habitantes. A DC tem uma pequena predileção pelo sexo feminino, sendo prevalente em familiares com parente de primeiro grau afetado (BRASIL, 2014a; CABALZAR AL, et al., 2019; PERIN RL, et al., 2019).

Acredita-se que o aumento da incidência esteja relacionado ao estilo de vida como o sedentarismo, hábitos alimentares “ocidentais” e tabagismo (AMOND MC, et al., 2011; CABALZAR AL, et al., 2019; PERIN RL, et al., 2019; FIALHO BC, et al., 2020). Dentre os fatores que aumentam o risco de desenvolver DC, a presença de familiares de primeiro grau com a patologia, especialmente irmãos, aumentam em 14 a 15 vezes a possibilidade de desenvolvimento em relação a população geral, além de ter uma pequena predileção pelo sexo feminino (TAN CXW, et al., 2016; BARROS GVN, et al., 2020; BRASIL, 2019; CABALZAR AL, et al., 2019; PERIN RL, et al., 2019).

As manifestações clínicas intestinais características são diarreia crônica associada à dor abdominal, febre, anorexia e perda de peso podendo haver desnutrição, fadiga, sarcopenia, osteopenia, osteoporose e úlceras aftosas. Estas são responsáveis por acometer tanto o trato intestinal quanto a mucosa oral (BRASIL, 2014b; CABALZAR AL, et al., 2019). Quando o acometimento oral precede as lesões intestinais há uma maior ocorrência de diagnóstico tardio, uma vez que é pouco associado com a doença em questão. As lesões orais estão associadas a baixos níveis séricos de ferro por causa da perda ou da absorção reduzida de vitaminas e oligoelementos como resultado da diarreia (ADEGUN OK, et al., 2013; CANTARELLI BCF, et al., 2020).

Essas apresentações orais podem ser classificadas como lesões específicas, havendo envolvimento da mucosa como resultado da DC e quando ao exame macroscópico oral apresenta alterações semelhantes às observadas na endoscopia intestinal, com histopatológico caracterizando granulomas (SALEK H, et al., 2013). Ao exame físico pode ser observado inchaço labial e bucal de forma difusa, aspecto de paralelepípedo, úlceras lineares profundas, mucogengivite e queilite granulomatosa. Já as lesões inespecíficas têm maior relação com os sinais e sintomas da Doença de Crohn, como a desnutrição, a diarreia crônica, a alimentação

oral reduzida, entre outros, não apresentando granulomas no histopatológico. Elas se manifestam como edema, úlceras e lesões hiperplásicas na mucosa oral (AMOND MC, et al., 2011; TAN CXW, et al., 2016; SILVA CF, 2021; MARANHÃO DDA, et al., 2015).

Podem ocorrer manifestações extra-intestinais como alterações musculoesqueléticas, cutâneas, oftalmológicas, hepatobiliares e ulcerações orais que fazem parte do diagnóstico diferencial com a Retocolite Ulcerativa (RCU) (CABALZAR AL, et al., 2019; COSTA GGO, 2005). Esta se caracteriza por maior acometimento apenas das camadas mucosa e submucosa do reto e porções proximais do cólon de forma contínua. O quadro clínico é caracterizado por diarreia crônica com sangue, podendo apresentar hematoquezia. Dentre as manifestações extraintestinais da RCU, o piodermagandrenoso, a espondilite anquilosante e a uveíte são as mais frequentes e não estão correlacionadas com a atividade da doença, enquanto que o eritema nodoso, a artrite periférica e a episclerite se associam com a atividade da DC (BRASIL, 2014a; MARANHÃO DDA, et al., 2015; FONSECA AR, et al., 2016; MILLAN ICDS, 2017).

Além da RCU, existem outros diagnósticos diferenciais da DC, são eles: a leucoplasia, líquen plano, doença de Behçet, deficiência de ácido ascórbico e de folato. A leucoplasia se apresenta na forma de mancha ou placa branca na mucosa não podendo ser caracterizada clínica ou histopatologicamente já que seu diagnóstico é feito por exclusão. Acomete mais o sexo masculino entre 50 a 60 anos de vida e tem como principais fatores etiológicos o tabagismo e etilismo (DYADYK O e FELESHTYNSKA O, 2019).

A importância de fazer o seu diagnóstico é pelo fato de ser uma lesão pré-maligna e ter uma forte associação com carcinoma oral. O líquen plano é uma doença inflamatória crônica benigna responsável por acometer principalmente a mucosa bucal. Pode atingir tanto homens quanto, mulheres, na faixa etária de 30 e 60 anos de idade. Podem ocorrer lesões pequenas, violáceas e papulares em superfícies flexoras e extremidade, e também lesões orais do tipo reticular, em placa, atrófica, erosiva e bolhosa localizando-se principalmente na mucosa jugal, na gengiva e língua. A chance do líquen plano se malignizar gira em torno de 1 a 2% dos casos, principalmente se as lesões forem dos tipos atrófica e erosiva. Já a doença de Behçet, é multissistêmica caracterizada pela presença de aftas orais, genitais e uveíte de caráter recidivante. As principais manifestações são as úlceras aftoides dolorosas que devem estar presentes para a realização do diagnóstico (COSTA GGO, 2005).

A deficiência de ácido ascórbico pode levar ao escorbuto que se traduz pela baixa ingestão de vitamina C, importante para sintetizar hormônios suprarrenais, aminas vasoativas, ação antioxidante e facilitação da absorção intestinal de ferro, evitando assim uma anemia ferropriva. Essa doença nas fases iniciais se caracteriza pela presença de fadiga, mal-estar e letargia. Com a evolução da doença, o paciente pode desenvolver anemia, sangramento de mucosas, dores musculares e ósseas, icterícia, manifestações hemorrágicas, dentre elas equimoses, petéquias e hemartroses (ZAGO MA, et al., 2013).

Por outro lado, a deficiência de folato ou de vitamina B12 por carência nutricional é encontrada em maior frequência nos idosos, gestantes e alcoólatras. Ela se traduz como anemia perniciosa e acarreta na diminuição da síntese de DNA e outras linhagens hematopoiéticas como leucócitos e plaquetas. A deficiência de folato apresenta a tríade astenia, glossalgia e parestesias dos pés, troncos e pernas como principal quadro clínico, podendo haver manifestações no trato gastrointestinal com presença de diarreia, glossite, queilite, perda do apetite e, eventualmente, discreta esplenomegalia (MAGALHÃES NR, et al., 2011).

Sendo assim, para diagnóstico da Doença de Crohn faz-se necessário a realização de um exame físico completo a fim de encontrar os achados clínicos indicativos da doença. Além disso, a realização de exames de imagem como radiológico, em que se observa acometimento do intestino delgado e presença de fístulas, e endoscópico para visualização de lesões ulceradas intercaladas com áreas com mucosa normal, presença de acometimento focal, assimétrico e descontínuo, permitindo a coleta de material para análise histopatológica. Sendo esta o exame de maior importância para a caracterização das lesões, principalmente as orais, por demonstrar o acometimento transmural, o padrão segmentar e a presença de granulomas não necrosante, diferenciando das demais formas de estomatite (BRASIL, 2014b; JAJAM M, et al., 2017; MORENO-CAMACHO CA, et al., 2019).

O relato de caso de paciente jovem com apresentação incomum da doença de Crohn com intuito de alertar os profissionais de saúde essa apresentação rara. Este estudo teve como objetivo relatar o caso de e paciente jovem com apresentação incomum da doença de Crohn, por ulcerações orais recorrentes e discutir objetivamente a relevância da descrição para o diagnóstico dessa doença inflamatória intestinal.

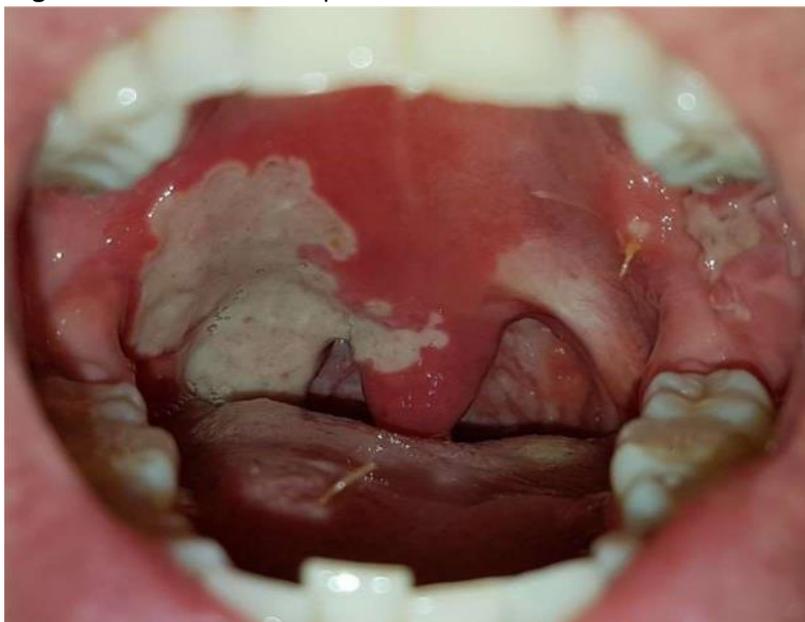
DETALHAMENTOS DO CASO

Trata-se de uma revisão do prontuário médico do paciente em questão, visando compilar a cronologia dos eventos que culminaram com o diagnóstico de doença de Crohn de intestino grosso com manifestações orais graves e recorrentes. Foram vistos e relatados os atendimentos do paciente no âmbito ambulatorial e hospitalar, bem como exames subsidiários de imagem e laboratoriais, bem com endoscópicos. Houve a inserção de fotos de exames endoscópicos da orofaringe e colonoscopia para melhora ilustrar o caso.

Paciente masculino, 30 anos, internado na Santa Casa de Franca, SP, em 14/09/2017, por dificuldade de se alimentar devido a úlceras orais recorrentes e perda ponderal importante. Paciente com histórico de lesões ulceradas importantes e intermitentes em mucosa oral há 4 anos. Relatou aumento da frequência do surgimento das lesões no último ano, e há 1 mês da data de internação, iniciou quadro de odinofagia, hiporexia e perda ponderal de 7 quilos. Referiu também 2 episódios de febre na semana precedente, o primeiro de 38.1 °C e o segundo de 37.9 °C. Negou hiperemia conjuntival, lesões epidérmicas e em região genital. Possui histórico médico de colelitíase não complicada e nega doenças crônicas prévias, tabagismo e etilismo.

Paciente em bom estado geral, corado, hidratado, anictérico e acianótico. Ao exame do aparelho respiratório apresentou murmúrios vesiculares fisiologicamente distribuído, sem ruídos adventícios, saturação periférica de O₂ 99%; aparelho cardiovascular apresentou ritmo cardíaco regular, 2 bulhas normofonéticas sem sopros, frequência cardíaca de 110 bpm e tempo de enchimento capilar menor que 2 segundos; aparelho gastrointestinal apresentou abdome plano e normotenso, ruídos hidroaéreos presentes e normoativos, ausência de massas e visceromegalias, sem sinais de peritonite; membros inferiores sem edema; exame neurológico revelou Escala de Coma de Glasgow de 15, pupilas isocóricas e isofotorreagentes, sem sinais neurológicos focais; pele e anexos sem linfadenomegalias palpáveis e ausência de lesões epidérmicas e genitais; à oroscopia, presença de lesões esbranquiçadas maiores de 3 centímetros em palato mole e língua; otoscopia sem alterações.

Figura 1 - Cavidade oral apresentando lesões ulcerosas.



Fonte: Mendonça RS, et al., 2022.

Sugerida a hipótese de Doença Inflamatória Intestinal, procedeu a colonoscopia, que resultou: Cólon ascendente com deformidade no Ceco, ulcerações aftoides, hiperemia e distorção do aspecto no local Válvula lleocecal deformada com lesões aftoides e edema, que impossibilitou a passagem do aparelho para o íleo terminal. Cólon transverso com aspecto triangular, ulceração aftoide a 80 centímetros da borda anal, com fibrina e bordas elevadas com aspecto inflamatório. Cólon descendente, sigmóide e junção retossigmoidiana sem lesões ou deformidades. Reto sem deformidades com mucosa distal apresentando focos de hiperemia e edema. Ausência de sangue e tumorações na luz intestinal. Hipótese diagnóstica: Doença de Crohn.

Figura 2 - Imagem de colonoscopia apresentando alterações da DC.



Fonte: Mendonça RS, et al., 2022.

No 4º dia de internação: paciente relata discreta melhora da odinofagia com aceitação parcial da dieta. Nega náusea e vômito. Diurese normal. Nega mudanças no padrão intestinal; 8º dia de internação: iniciado pulsoterapia com metilprednisolona; 11º dia de internação: paciente relata melhora importante da odinofagia, negadisfagia e refere apetite preservado. Nega náusea e vômitos. Diurese normal. Relatou também 2 episódios de evacuação sem sangue e/ou pus. Pulsoterapia sem intercorrências. Paciente recebeu alta hospitalar no 12º dia de internação, com a prescrição de Prednisona 60 mg/dia via oral e agendamento para seguimento ambulatorial.

Paciente retorna em atendimento no Ambulatório de Colo Proctologia do AME Franca no dia 22/05/2020 sem queixas gastrointestinais, porém com recorrência de úlceras orais, apesar de estar tratando com adalimumabe 40 mg subcutâneo a cada 15 dias, azatioprina 150mgpor dia, via oral. Apresentou perda de 3 quilos nos últimos 60 dias. Ao exame físico, apresenta acometimento oral importante com destruição parcial da úvula. Abdome pouco doloroso em fossa ilíaca direita.

Na mesma consulta, trazia resultado de exame laboratorial, creatinina de 1,4 e também uma colonoscopia de fevereiro de 2020 com acometimento da válvula íleo cecal e lesões colônicas cicatrizadas.

Neste dia, foi prescrito ao paciente ciprofloxacino 500 mg de 12/12 horas durante 10 dias, metronidazol 400 mg de 8/8 horas durante 7 dias, gargarejo com ácido acetil salicílico 500 mg, sem ingerir. Mantido adalimumabe e azatioprina. Além disso, foram solicitados exames de endoscopia digestiva alta, trânsito intestinal, ultrassom de abdome, função hepática, renal, marcadores inflamatórios e hemograma.

Este esudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de número do parecer 4.829.880 e CAAE 45459721.2.0000.5438.

DISCUSSÃO

A Doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório crônico recidivanteem que há uma prevalência do acometimento à nível de íleo terminal, seguido do cólon e região perianal/anal. Devido ao comprometimento

de todo trato gastrointestinal, da boca ao ânus, a clínica pode se apresentar desde manifestações únicas até múltiplas. Não é incomum que o primeiro sinal da doença seja a estomatite oral não associada a outros sintomas, como é o caso do paciente apresentado neste relato. Nesse contexto, é frequente que outras hipóteses diagnósticas, como a doença de Behçet ou a leucoplasia, sejam pensadas e iniciado terapia empírica para as mesmas. No entanto, se tratando da Doença de Crohn, ao postergar o tratamento direcionado, propicia a recidiva das úlceras orais, podendo evoluir progressivamente e apresentar sinais e sintomas mais exuberantes. Sendo assim, sobressai a importância de pesquisar também, como diagnóstico diferencial, a doença inflamatória intestinal, já que a presença de lesões orais na ausência de outras manifestações do trato digestivo é pouco relatado na literatura (SALEK H, et al., 2013; MILLAN ICDS, 2017; NG SC, et al., 2017).

Pelo fato de a apresentação clínica do paciente em questão ter sido distinta da habitual, o diagnóstico do paciente foi tardio. Diante da carência de queixas de mudança no padrão do hábito intestinal e achados bioquímicos inespecíficos, a constatação foi feita por meio de Endoscopia Digestiva Alta (EDA), Colonoscopia e exame histopatológico, que evidenciaram lesões colônicas em Transverso e Ascendente. (CABALZAR AL, et al., 2019).

Conforme o algoritmo de tratamento da DC de 2009, pacientes com doença leve a moderada são tratados com aminosalicilatos e/ou corticoides de ação local; doentes com doença moderada a grave são tratados com corticoterapia sistêmica; doentes refratários à corticoterapia têm indicação para agentes biológicos e doentes que não respondem tem indicação cirúrgica (REZAIE A, et al., 2015; BRAZILIAN STUDIE GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, 2018).

A princípio, foi optado por iniciar o tratamento com corticoterapia oral, que levou a melhora temporária da sintomatologia. Após recidiva, optou-se pela associação de adalimumab com azatioprina, estabilizando o quadro clínico. Alguns pacientes após uso de anti-TNF de forma isolada desenvolvem anticorpos contra a medicação, reduzindo seu nível sérico e, conseqüentemente, sua eficácia. Além disso, é sabido que ao associar o azatioprina à monoterapia com imunomodulador, essa formação de anticorpos é reduzida e o efeito do adalimumab é prolongado. Como o paciente já havia tido diagnóstico tardio e recidiva terapêutica após internação hospitalar, foi iniciado as duas medicações em associação (SAAD-HOSSNE R, et al., 2020).

Outra medida adotada, foi o uso da budesonida de forma tópica nas lesões orais. Essa medicação é frequentemente recomendada na forma oral como terapia primária para remissão de doença ativa de grau leve a moderado. Dessa forma, foi conseguido remissão das úlceras orais, estabilização clínica por período prolongado, além de melhora na qualidade de vida. Por se tratar de uma doença sem cura, mas com períodos de remissão e recidiva, o paciente se encontra em seguimento ambulatorial para reavaliação e alteração farmacológica, se necessário (REZAIE A, et al., 2015; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA E GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL, 2016; STEFFENS JP e MARCANTONIO RAC, 2016).

O presente caso demonstra que, na presença de úlceras orais, mesmo com ausência de sintomas gastrointestinais, como diarreia e enterorragia, não deve ser excluída a hipótese de Doença de Crohn. Assim, se acredita que o dado evento demonstra a heterogeneidade dos sintomas da patologia e alerta quanto a possibilidade da Doença Inflamatória Intestinal nos pacientes com úlceras orais isoladas.

REFERÊNCIAS

1. ADEGUN OK, et al. Facial biometrics: a novel technique for evaluation of morphological changes in orofacial Crohn's disease. *BMJ Case Report*, 2013.
2. AMOND MC, et al. Crohn's disease: Clinical manifestations of orthodontic interest. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011; 139(5): 704-7.
3. ATARBACHI-MOGHADAM S, et al. Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016; 10(12): ZD12-ZD13.
4. BARROS GVN, et al. Métodos diagnósticos e terapêuticos das doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática. *Para Research Medical Journal*, 2020.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 966, de 2 de outubro de 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2014a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/07/pcdt-Dca-Crohn.pdf>. Acessado em: 12 de junho de 2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. 2014b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>. Acessado em: 12 de junho de 2020.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório PCDT de Retocolite Ulcerativa. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_RetocoliteUlcerativa_CP68_2019.pdf. Acessado em: 20 de abril de 2021.
8. BRAZILIAN STUDIE GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Diretrizes da Doença de Crohn. 1st ed. São Paulo: AthaComunicação e Editora; 2018.
9. CABALZAR AL, et al. Physical activity in daily life, exercise capacity and quality of life in patients with Crohn's disease on infliximab-induced remission: a preliminary study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2019; 56(4): 351-5.
10. CANTARELLI BCF, et al. Avaliação da atividade inflamatória da doença de Crohn por métodos seccionais de imagem. *Radiologia Brasileira*, 2020; 53(1).
11. CIACCI C, et al. Buccal localization of Crohn's disease with long-term infliximab therapy: a case report. *Journal of Medical Case Research*, 2014; 397.
12. COSTA GGO. Estomatites. *Fundação Otorrinolaringologia [Online]*; 2005.
13. DYADYK O, FELESHTYNSKA O. Clinical and morphological features of crohn's disease with oral lesions. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 2019; 23(1).
14. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA E GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL. Doença de Crohn – Tratamento com corticosteroides: AMB. 2016.
15. FIALHO BC, et al. Avaliação da atividade inflamatória da Doença de Crohn por métodos seccionais de imagem. *Radiologia Brasileira*, 2020; 1(53): p. 38-46.
16. FONSECA AR, et al. Manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Revista de Pesquisa em Saúde*, 2016; 17(2).
17. HOVDE O; MOUM BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 2012; 18(15): 1723-31.
18. JAJAM M, et al. Oral Manifestations of Gastrointestinal Disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2017; 1242-8.
19. MAGALHÃES NR, et al. Escorbuto na criança. *Brasília Medicina*, 2011; 1(48): 108-11.
20. MARANHÃO DDA, et al. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM*, 2015; 103(1).
21. MILLAN ICDS. Manifestações Oraís da Doença de Crohn. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017; 34 p.
22. MORENO-CAMACHO CA, et al. Sustainability metrics for real case applications of the supply chain network design problem: A systematic literature review. *Journal of Cleaner Production*, 2019; 231: 600-618.
23. NG SC, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017; 390(10114): 2769-2778.
24. PERIN RL, et al. Vedolizumab in the management of inflammatory bowel disease: a Brazilian observational multicentric study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2019; 56(3): 312-7.
25. REZAIE A, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Systematic Review*, 2015;(6).
26. SAAD- HOOSSNE R, et al. Protocolo do uso de biológicos com outros mecanismos de ação na Doença de Crohn em pacientes atendidos pelo SUS. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Diretoria; 2020.
27. SALEK H, et al. Oral manifestation of Crohn's disease without concomitant gastrointestinal involvement. *Odontology*, 2013; 102(2): 336-8.
28. SILVA CF. Doença de Crohn - Paradigmas Contemporâneos das Manifestações Oraís da Doença: Uma Revisão de literatura. *Endocrinologia e Imunologia*, 2021; 1(1).
29. STEFFENS JP, MARCANTONIO RAC. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. *Revista Odontologia UNESP*, 2018; 47(4): 189-197.
30. TAN CXW, et al. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *British Dental Association*, 2016; 221(12): 794-9.