



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS**  
**DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Tese apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
Para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde

Por  
Nuno Filipe Dourado Laranjeira

Instituto de Ciências da Saúde

Junho de 2015





UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS**  
**DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Tese apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
Para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde

Por  
Nuno Filipe Dourado Laranjeira

Sob a orientação do Professor Doutor Jorge Galvão Martins Leitão  
E coorientação do Professor Doutor Jorge Celso Dias Correia da Fonseca

Instituto de Ciências da Saúde

Junho de 2015



## **AGRADECIMENTOS**

Aos orientadores desta tese, Professor Doutor Jorge Galvão Martins Leitão e Professor Doutor Jorge Correia da Fonseca, pela sábia orientação, exigência e rigor.

Ao Dr. João Freitas, Diretor do Serviço de Gastrenterologia do Hospital Garcia de Orta, pelo valioso apoio prestado.

Ao Professor Doutor Henrique Luís pelo apoio na análise estatística

Ao Professor Doutor Martins dos Santos e Professor Doutor Mário Polido, por terem acreditado e apoiado este projeto.

À Dra. Sara Valido pelo apoio na fase experimental deste trabalho

Ao Dr. Ricardo Coutinho pelo apoio na pesquisa bibliográfica

Aos Doentes que aceitaram participar neste trabalho.

A todos estes e também aqueles que não nomeei: familiares, amigos e colegas das atividades clínicas e académicas que me incentivaram e ajudaram

Muito obrigado



## RESUMO

**Introdução:** A doença inflamatória intestinal (DII) abrange uma gama de entidades clínicas cuja característica principal passa pela inflamação crónica do tubo digestivo em diferentes localizações, sendo a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC) as formas mais representativas. Dada a sua associação a múltiplas manifestações extraintestinais, a DII pode atingir diferentes órgãos e sistemas do organismo, incluindo a cavidade oral.

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi o de verificar a existência de associação entre as alterações da cavidade oral e a DII.

**Materiais e Métodos:** A amostra, de conveniência, foi selecionada no Hospital Garcia de Orta, em Almada, Portugal, sendo constituída por 171 indivíduos adultos de ambos os géneros, 113 doentes (65 com doença de Crohn e 48 com colite ulcerosa) e 58 controlos saudáveis. Foram determinados os valores do índice de dentes cariados perdidos e obturados (CPOD), do índice periodontal comunitário (IPC), do índice higiene oral simplificado (IHOS) e pesquisadas as mucosas orais para presença de lesões. Foram ainda obtidos dados referentes à sintomatologia oral, aos hábitos de higiene oral, hábitos tabágicos, terapêutica farmacológica, duração e atividade da doença inflamatória intestinal.

**Resultados:** A sintomatologia oral, a doença periodontal e a cárie dentária, foram significativamente mais frequentes no grupo de doentes com DII. A sintomatologia oral e as lesões da mucosa oral foram mais acentuadas durante a fase ativa da DII. Não houve diferenças significativas entre as duas apresentações da doença (DC e CU) em nenhum dos parâmetros avaliados. A terapêutica com corticosteroides mostrou uma tendência para agravar a sintomatologia e as lesões da mucosa oral. Os hábitos tabágicos não mostraram modificar os parâmetros pesquisados. O duração clínica da DII mostrou agravar os índices CPOD, IPC e a presença de lesões da mucosa oral, no entanto nenhuma destas tendências se mostrou estatisticamente significativa.

**Conclusão:** Foi possível verificar na população estudada que a cavidade oral é afetada pela DII. Estes doentes apresentaram maior frequência de sintomatologia oral e maior severidade de doença periodontal e de cárie do que o grupo de controlo. A atividade da DII mostrou acentuar a sintomatologia e as lesões da mucosa oral.

**Palavras chave:** Doença inflamatória intestinal; Doença de Crohn; Colite ulcerosa; Manifestações orais; Cárie; Doença periodontal; Lesões orais; Sintomatologia oral



## ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses a range of clinical entities. The most prominent feature is the chronic inflammation in different locations of the digestive tract. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are the most representative forms of IBD. Given its association with multiple extraintestinal manifestations, IBD is likely to target different organ systems, including the oral cavity.

**Aim:** The aim of this study was to verify the existence of association between changes of the oral cavity and IBD.

**Materials and Methods:** A convenience sample was selected at Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal, and consisted of 171 adult individuals of both genders, 113 patients (65 with Crohn's disease and 48 with ulcerative colitis) and 58 healthy controls. The values of decayed teeth lost index and filled (DMFT), community periodontal index (CPI), the simplified oral hygiene index (OHI-S) were assessed and the oral mucosa surveyed for the presence of lesions. Data regarding to oral symptoms, oral hygiene habits, smoking habits, drug therapy, duration and activity of inflammatory bowel disease were also obtained.

**Results:** The oral symptoms, periodontal disease and tooth decay, were significantly more frequent in the group of patients with IBD. The oral symptoms and oral lesions were more pronounced during the active phase of IBD. There were no significant differences between the two presentations of the disease (CD and UC) in all evaluated parameters. Therapy with corticosteroids showed a tendency to aggravate the symptoms and lesions of the oral mucosa. The smoking habits did not change the studied parameters. The clinical duration of IBD showed aggravate the DMFT, CPI and the presence of oral lesions, however none of these trends was statistically significant.

**Conclusion:** It was possible to verify in the studied population that the oral cavity is affected by IBD. These patients had a higher incidence of oral symptoms and increased severity of periodontal disease and dental caries than the control group. The activity of IBD increased the oral symptoms and the presence of the oral mucosa lesions.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Oral manifestations; Tooth Decay; Periodontal disease; Oral lesions; Oral symptoms.



## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

**5-ASA** – Ácido 5-Aminossalicílico / Messalazina

**6-MP** – 6-Mercaptopurina

**AGCC** – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

**ANCA** – Anticorpos Citoplasmáticos Anti-Neutrófilos

**APDI** – Associação Portuguesa da Doença Inflamatória do Intestino

**ASCA** – Anticorpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae*

**ASG** – *American Society of Gastroenterology*

**AZA** – Azatioprina

**CDAI** – *Crohn's Disease Activity Index*

**CO** – Contraceptivos Orais

**CPOD** – Índice de Cárie por Dente Cariado, Perdido ou Obturado

**CU** – Colite Ulcerosa

**DC** – Doença de Crohn

**DII** – Doença Inflamatória Intestinal

**ECCO** – *European Crohn's and Colitis Organization*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GEDII** – Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal

**GOF** – Granulomatose Orofacial

**HLA** – Sistema Major de Histocompatibilidade (*Human Leukocyte Antigen*)

**HGO** – Hospital Garcia de Orta

**ID** – Intestino Delgado

**IHB** – Índice de *Harvey-Bradshaw*

**IHOS** – Índice de Higiene Oral Simplificado

**IL** – Interleucina

**INF** – Interferão

**IPC** – Índice Periodontal Comunitário

**MEI** – Manifestações Extraintestinais

**MS** – *Mutans Streptococci*

**MTX** – Metotrexato

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**pANCA** – Anticorpos Citoplasmáticos Anti-Neutrófilos Perinucleares

**PIB** – Produto Interno Bruto

**SPSS** – *Statistical Package for Social Sciences*

**TNF** – Fator de Necrose Tumoral

## ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	1
CAPITULO I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	3
1. Doença Inflamatória Intestinal .....	5
1.1. Origem Histórica .....	5
1.2. Etiologia e Patogenia .....	5
1.3. Classificação .....	12
1.4. Prevalência e Incidência .....	14
1.5. Índices de Atividade .....	17
1.6. Manifestações Clínicas Intestinais .....	20
1.7. Manifestações Clínicas Extraintestinais .....	21
1.8. Fundamentos da Terapêutica .....	26
2. Manifestações Oraís da Doença Inflamatória Intestinal.....	40
2.1. Descrição das Lesões da Mucosa Oral mais frequentes na DII.....	40
2.2. Lesões da mucosa oral na Doença de Crohn .....	47
2.3. Lesões da mucosa oral na Colite Ulcerosa .....	48
2.4. Descrição dos aspetos mais relevantes da Doença Periodontal.....	50
2.5. Doença Periodontal na Doença de Crohn.....	57
2.6. Doença periodontal na Colite Ulcerosa .....	58
2.7. Descrição dos aspetos mais relevantes da Cárie Dentária.....	59
2.8. Cárie dentária na Doença de Crohn.....	65
2.9. Cárie dentária na Colite Ulcerosa .....	66
2.10. Descrição da Sintomatologia Oral mais frequente na DII .....	67
2.11. Sintomatologia Oral na Doença Inflamatória Intestinal .....	68
CAPÍTULO II - OBJETIVOS .....	69

CAPÍTULO III - MATERIAIS E MÉTODOS .....	73
1. Tipo de Estudo.....	75
2. Amostra .....	75
3. Critérios de Inclusão e Exclusão .....	75
4. Procedimentos Legais e Éticos .....	76
5. Fase Pré-experimental .....	77
6. Fase Experimental .....	77
7. Variáveis em Estudo.....	80
8. Análise Estatística .....	84
CAPÍTULO IV - RESULTADOS.....	87
1. Caracterização da Amostra.....	89
2. Lesões da Mucosa Oral.....	94
3. Doença Periodontal.....	98
4. Cárie Dentária.....	101
5. Sintomatologia Oral.....	104
6. Terapêutica Farmacológica.....	108
7. Hábitos Tabágicos .....	110
8. Duração Clínica da Doença Inflamatória Intestinal .....	112
CAPÍTULO V - DISCUSSÃO .....	115
1. População Pesquisada.....	117
2. Lesões da Mucosa Oral na Doença Inflamatória Intestinal.....	117
3. Doença Periodontal na Doença Inflamatória Intestinal.....	120
4. Cárie Dentária na Doença Inflamatória Intestinal .....	122
5. Sintomatologia Oral na Doença Inflamatória Intestinal .....	124
6. Terapêutica Farmacológica e as Alterações da Cavidade Oral .....	125
7. Hábitos Tabágicos na Doença Inflamatória Intestinal.....	126
8. Duração Clínica da Doença Inflamatória Intestinal .....	127

9. Considerações Finais .....	128
10. Limitações do presente estudo .....	129
CAPÍTULO VI - CONCLUSÕES.....	131
Conclusões.....	133
BIBLIOGRAFIA .....	135
ANEXOS .....	169
ANEXO I: Aprovação pela Comissão de Ética do HGO .....	171
ANEXO II: Texto de Informação aos Participantes .....	175
ANEXO III: Consentimento Informado .....	179
ANEXO IV: Ficha Clínica .....	183
ANEXO V: Validação da Ficha Clínica.....	189
ANEXO VI: Quadros de Informação Estatística.....	193
ANEXO VII: Registos Fotográficos .....	233

## **INDÍCE DE TABELAS**

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra total .....	89
Tabela 2 - Dados demográficos do grupo de estudo .....	90
Tabela 3 - Dados demográficos do grupo de controlo.....	92
Tabela 4 – Distribuição dos grupos de estudo e controlo.....	92
Tabela 5 - Relação entre Terapêutica farmacológica e os índices pesquisados .....	109
Tabela 6 - Relação entre hábitos tabágicos e as alterações da cavidade oral na DII....	110
Tabela 7 - Distribuição das alterações da cavidade oral pela duração da doença .....	112

## **INDÍCE DE FIGURAS**

Figura 1 - Imagens de úlceras aftosas.....	41
Figura 2 - Imagens de pioestomatite vegetante .....	42
Figura 3 - Língua geográfica .....	43
Figura 4 - Gengivite granulomatosa .....	43
Figura 5 - Granulomatose orofacial.....	44
Figura 6 - Imagens de Queilite Angular .....	45
Figura 7 - Queilite Granulomatosa .....	46
Figura 8 - Proliferações pápulo-nodulares em “pedra da calçada” .....	47
Figura 9 - Evolução da doença periodontal .....	50
Figura 10 - Árvore de tomada de decisão da cárie dentária .....	62
Figura 11 - Kit de observação utilizado.....	78
Figura 12 - Comprimidos reveladores de placa.....	79
Figura 13 - Distribuição da Amostra pelos Grupos.....	89

Figura 14 - Distribuição da atividade da DII.....	91
Figura 15 – Hábitos de higiene oral da amostra .....	93
Figura 16 - Distribuição das lesões da mucosa oral no grupo de estudo e controlo.....	94
Figura 17 - Presença de lesões da mucosa oral no grupo de estudo e controlo.....	95
Figura 18 - Lesões da mucosa oral e atividade da DII .....	96
Figura 19 - Lesões da mucosa oral na DC e CU .....	97
Figura 20 - Índice periodontal comunitário (IPC) nos grupos de estudo e controlo .....	98
Figura 21 - Índice periodontal comunitário (IPC) nas fases ativa e remissiva da DII ...	99
Figura 22 - Índice periodontal comunitário (IPC) na DC e CU .....	100
Figura 23 - Índice CPOD nos grupos de estudo e controlo .....	101
Figura 24 - Índice CPOD nas fases ativa e remissiva da DII .....	102
Figura 25 - Índice CPOD na DC e CU .....	103
Figura 26 - Sintomatologia oral nos grupos de estudo e controlo .....	104
Figura 27 - Distribuição dos sintomas orais nos grupos de estudo e controlo .....	105
Figura 28 - Sintomatologia oral nas fases ativa e remissiva da DII .....	106
Figura 29 - Sintomatologia Oral na DC e CU .....	107
Figura 30 - Distribuição dos regimes terapêuticos no grupo de estudo .....	108
Figura 31 - Lesões da mucosa oral e sintomas nos “fumadores” e “não fumadores” ..	111
Figura 32 - Valores de IPC e CPOD nos “fumadores” e “não fumadores”.....	111
Figura 33 – Distribuição do IPC nos intervalos de duração clínica da DII.....	113
Figura 34 - Distribuição do CPOD nos intervalos de duração clínica da DII .....	113

## **INDÍCE DE QUADROS**

Quadro 1 - Classificação de Montreal da DC.....	13
Quadro 2 - Índice de Harvey-Bradshaw .....	18
Quadro 3 - Índice de atividade da CU de Montreal.....	19
Quadro 4 - Parâmetros de classificação da cárie dentária .....	61
Quadro 5 - População da amostra.....	75

## INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença de etiologia ainda desconhecida que abrange uma grande diversidade de entidades clínicas que têm como principal característica a inflamação crónica do tubo digestivo em diferentes localizações (Gassull, Gomollón, Hinojosa, & Obrador, 2007). A DII tem sofrido um aumento exponencial da sua incidência, verificada não apenas nos países ocidentais altamente industrializados, como também nos países asiáticos em desenvolvimento (Kim & Kim, 2010; Sleisenger, 1981).

A doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU) são as entidades patológicas mais representativas da DII (Grössner-Schreiber et al., 2006), embora existam outras, nomeadamente a colite indeterminada, a colite microscópica e a colite colagenosa (Martins & Peppercorn, 2004).

A DII pode ser considerada uma doença sistémica, dado que comumente se apresenta associada a manifestações extraintestinais (MEI) e a outras doenças autoimunes (Fatahzadeh, 2009). As MEI podem preceder ou serem concomitantes com os sintomas intestinais (Ardizzone, Puttini, Cassinotti, & Porro, 2008; Fatahzadeh, 2009; Galbraith, Drolet, Kugathasan, Paller, & Esterly, 2005) e afetar diversos órgãos e sistemas (Ardizzone et al., 2008). Entre 6 e 47% dos doentes com DII apresentam pelo menos uma MEI (Ardizzone et al., 2008; Fatahzadeh, 2009; Rampton, 2000; Rothfuss, Stange, & Herrlinger, 2006). Os mecanismos que levam ao seu aparecimento parecem assentar em alterações do sistema imunitário, modificações na atividade da microbiota, complicações da terapêutica farmacológica e deficiências nutricionais (Ardizzone et al., 2008).

Entre as MEI destacamos as alterações ao nível da cavidade oral, descritas pela primeira vez em 1969 (Dudeney, 1969). Estas englobam lesões ao nível da mucosa, do tecido periodontal e do tecido dentário (Daley & Armstrong, 2007) que podem surgir de forma sincrónica com o desenvolvimento da doença intestinal (Daley & Armstrong, 2007; Galbraith et al., 2005; Ojha et al., 2007).

As lesões da mucosa oral descritas na literatura apresentam uma prevalência muito variável, desde 0,5% a 80% (Fatahzadeh, 2009). Outros estudos apontam a relação da cárie dentária com a DII, descrevendo a sua maior prevalência nestes doentes (Grössner-Schreiber et al., 2006; Kojima et al., 2012; Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013; Scheper & Brand, 2002; Szymanska, Lördal, Rathnayake, Gustafsson, & Johannsen, 2014). A doença periodontal constituiu também objeto de algumas análises, com alguns estudos a proporem uma maior suscetibilidade para esta doença em doentes com DII (Brito et al., 2008; Grössner-Schreiber et al., 2006; Habashneh, Khader, Alhumouz, Jadallah, & Ajlouni, 2012; Lankarani et al., 2013; Ojha et al., 2007; Scheper & Brand, 2002; Till et al., 2005; Vavricka et al., 2013).

Na literatura encontra-se também descrita uma maior prevalência de sintomas como halitose, disfagia e xerostomia nestes doentes (Elahi, Telkabadi, Samadi, & Vakili, 2012; Katz, Shenkman, Stavropoulos, & Melzer, 2003).

As manifestações orais da DII constituem um problema clínico que exige trabalho conjunto e multidisciplinaridade com o fim de promover a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Reveste-se de especial importância o reconhecimento destas manifestações uma vez que podem preceder e acompanhar o aparecimento da sintomatologia intestinal, sendo passíveis de serem consideradas fatores cruciais para o diagnóstico precoce da doença inflamatória intestinal.

# **CAPITULO I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO**



# **1. Doença Inflamatória Intestinal**

## **1.1. Origem Histórica**

Há muito tempo que a Medicina se tem debruçado sobre o estudo da doença inflamatória intestinal (DII). Existem relatos de Morgagni descrevendo a doença que datam do século XVIII. No entanto, este estudioso não mostrava ainda a distinção entre a DC e a CU, só reconhecendo verdadeiramente a primeira (Kirsner, 1988).

Outros relatos se sucederam, tais como o de Fenwick (1889), Dalziel (1913), Weiner (1914), Moschowitz (1923), Wilensky (1927) e Goldfarb e Suissman (1931). Em 1932, Ginzburg e Oppenheimer vieram a descrever a ileíte terminal e Lockhart-Mummery e Morson apresentaram a colite granulomatosa, outra das formas de manifestação da DII, a qual se apurou afetar essencialmente o intestino grosso (Sands, 2007).

Porém, foi Crohn e a sua equipa, que já no século XX, definiram a doença que haveria de receber o seu nome: doença de Crohn (DC) (Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 1932). Não tardou que surgisse o conhecimento de mais casos, fazendo crescer a atenção dirigida às complicações, à terapêutica e ao diagnóstico (Kirsner, 1995).

A origem da colite ulcerosa mostra-se historicamente mais nebulosa. Ainda que alguns dos sintomas a ela associados remontem a descrições oriundas da Antiguidade é a Wilkes, já no ano de 1859, a quem se atribui a primeira descrição da CU, designada à altura de colite ulcerativa/ulcerosa simples. Dezasseis anos volvidos, juntamente com Moxon, viria a descrever com maior pormenor a colite ulcerosa (Sands, 2007).

## **1.2. Etiologia e Patogenia**

A DII é uma doença crónica, recidivante, de origem multifatorial (genética, imunológica e ambiental). Não são ainda plenamente conhecidas as sucessões de eventos que levam ao seu desenvolvimento, porém, diversos fatores parecem estar envolvidos de uma forma complexa (Sands, 2007).

## *Genética*

Diversos estudos já se debruçaram sobre a avaliação da influência determinante da genética nestas doenças. Análises conduzidas em familiares diretos de doentes com DII demonstraram um risco aumentado nesta população, principalmente no tocante à DC (Cho, 2008).

A associação da DII a outras patologias com declarada componente genética, tais como colangite esclerosante, carcinoma das células renais e síndrome de Turner, também evidencia a possibilidade de haver uma predisposição genética (Satsangi, 2000).

Diversos estudos tentaram mostrar o envolvimento dos genes do Sistema Major de Histocompatibilidade (HLA) II com a suscetibilidade genética inerente à DII. Estes basearam-se no aparecimento de alterações como a existência de marcadores serológicos, nomeadamente o HLA-DRB1 1502 associado à DC e o HLA-DRB1 0103 relacionado tanto com a DC quanto com CU, constatando-se que a contribuição do sistema de HLA é mais significativa na CU do que na DC (Cho, 2008).

Foi também estudada a contribuição de genes que codificam a produção de citocinas, designadamente os genes que codificam a interleucina 1 (IL1), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e as IL2, IL6 e IL10, embora sem a obtenção de resultados conclusivos (Rampton, 2000).

Importa salientar a mutação do gene CARD15, também designado de NOD2, o qual tem a função de sensor intracelular para peptidoglicanos bacterianos. A sua mutação tem como consequências a diminuição da eliminação de bactérias com resultante aumento da população bacteriana no lúmen intestinal (Martins & Peppercorn, 2004; Sartor, 2006). A alteração deste gene torna-se ainda passível de originar uma regulação inadequada da resposta imunitária, bem como a proliferação de bactérias comensais (Sartor, 2006). Este facto é contudo insuficiente para explicar todo o processo de aparecimento destas doenças (Cho, 2008).

Mais foram os genes pesquisados: o gene IL23R foi também reconhecido como um fator de suscetibilidade para o desenvolvimento da DII, pois apresenta influência sobre a resposta inflamatória (Rampton, 2000); o gene ATG16L1, responsável pela formação da proteína ATG16L1, também relacionado com desenvolvimento da DII (DC e CU) (Cho, 2008); as alterações no gene DLG5, que codifica para uma proteína “*scaffold*”, intervêm na manutenção da integridade epitelial que foi associada à CU e confirmada na

DC (Sartor, 2006); o gene MDR1, que codifica a glicoproteína 170 foi igualmente correlacionado com o mecanismo etiopatogénico da DII (Sartor, 2006).

No tocante à prevalência da mutação NOD2/CARD15 em doentes com DC, em Portugal, pelo menos 3 estudos conhecidos avaliaram esta prevalência. O primeiro, realizado em colaboração com um grupo dinamarquês (Vind et al., 2005), incluiu 29 doentes com DC: 21% portadores de uma mutação no gene NOD2/CARD15, contrastando com 16% dos controlos ( $p=0,51$ ). Noutro estudo caso-controlo (Ferreira et al., 2005), os autores encontraram um risco de aparecimento da doença significativamente superior para os portadores da mutação. O estudo mais recentemente realizado, de Freire et al., (2007), mostrou que a prevalência de mutações neste gene eram significativamente mais frequentes em doentes com DC, em contraste com doentes com CU ou controlos (15% vs. 3% vs. 4,6%, respetivamente).

Pode assim concluir-se que existem vários dados que corroboram a evidência da contribuição de fatores genéticos para a etiologia da DII e que o mecanismo patogénico da DII sucede, provavelmente, em indivíduos geneticamente suscetíveis.

### *Imunidade*

A resposta imune vem sendo incluída na patogénese da DC e da CU (Xavier & Podolsky, 2007). Estes doentes apresentam um aumento da resposta imune inata (macrófagos, neutrófilos) e adquirida (células T e B) e uma diminuição da tolerância às bactérias entéricas comensais (Mow et al., 2004).

As células B presentes na lâmina própria da mucosa intestinal têm sido identificadas na fase ativa da DII. Estas segregam uma grande quantidade de Imunoglobulina A (IgA), transportada até ao lúmen intestinal com a função de inibir a interação de microrganismos e dos seus produtos com as células epiteliais intestinais. Verificou-se também uma alteração na secreção de IgG que podem levar a respostas exacerbadas do sistema imunitário, mediadas por auto anticorpos (MacDermott et al., 1989).

Também os defeitos na função de barreira e ao nível do mecanismo de reparação epitelial podem potenciar um aumento do número de antigénio/adjuvantes luminiais. Algumas das responsáveis por esta função são as células epiteliais da mucosa intestinal, cuja função passa pela manutenção da integridade da mucosa e a defesa contra

microrganismos através da produção de muco, do transporte de IgA, e da secreção de diversos péptidos (Mahida, 1997). Esta função de barreira pode ser quebrada pela ação de citocinas como o INF e TNF $\alpha$  (McKay & Singh, 1997).

Na DII ativa, os macrófagos assumem um papel essencial na perpetuação da situação inflamatória crónica intestinal (Rampton, 2000). Neste caso, apresentam uma baixa capacidade de resposta à atividade bacteriana, o que se deve à alteração dos seus recetores TRL, propiciando a alteração a nível bacteriano no íleo distal e no cólon (Sartor, 2006).

Na CU, a existência de anticorpos circulantes contra as células epiteliais do cólon corresponde ao primeiro indício de autoimunidade na DII (Das & Biancone, 2008). Esta doença associa-se a um grupo específico de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) com reatividade perinuclear na imunofluorescência indireta (pANCA) que podem ser encontrados em 40 a 80% dos indivíduos com CU.

### *Bactérias Patogénicas*

Há muito tempo que as bactérias vêm também sendo apontadas enquanto potenciais fatores contributivos na patogénese da DII. As bactérias comensais possuem a capacidade de aumentar de forma significativa os níveis de IL-8 e TNF- $\alpha$  e desencadear respostas inflamatórias no hospedeiro (Ohkusa et al., 2009). Há uma crescente evidência de que a DII resulte de uma alteração ao nível dos organismos entéricos nefastos, designada “*disbiosis*” (Tamboli, Neut, Desreumaux, & Colombel, 2004), o que conduz ao início e posteriormente persistência da inflamação intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis, caracterizados por respostas imunes alteradas.

Quer o início quer a reativação da DII são mediados por fatores ambientais, tais como antibióticos, dieta, fármacos, *stress* e o tabagismo (Martins & Peppercorn, 2004). Estes intervenientes ambientais permitem que os antigénios luminiais ativem o sistema imune da mucosa intestinal, alterando o equilíbrio entre o efeito benéfico e a patogenicidade das bactérias intestinais (Sartor, 2006).

### *Hábitos Tabágicos*

O consumo de tabaco e os seus efeitos constituíram objeto de diversos estudos e meta-análises para o seu reconhecimento na etiologia da DII. Estes corroboram que a CU é mais prevalente em não fumadores ou em doentes que deixaram de fumar antes do aparecimento da doença, acontecendo o efeito inverso para a DC, em que o tabagismo é considerado um fator agravante (Lakatos et al., 2013; Mahid, Minor, Soto, Hornung, & Galandiuk, 2006; Rampton, 2000).

Assim, após o desenvolvimento de CU o tabaco parece melhorar o curso da doença, sendo que deixar de fumar após o diagnóstico parece piorar o prognóstico (van der Heide et al., 2009).

No que à DC diz respeito, alguns investigadores comprovaram que o risco de surgimento da doença aumenta ao longo da vida nos fumadores habituais (Mahid et al., 2006). Os ex-fumadores possuem também um risco aumentado de desenvolver DC, quando comparados com indivíduos que nunca fumaram (Lakatos et al., 2004). O risco diminui somente após 4 anos de cessação tabágica (Lakatos, Szamosi, & Lakatos, 2007).

### *Dieta*

A dieta vem sendo outro dos objetos de estudo para a identificação do efeito sobre a DII (Hart et al., 2008). O consumo de gorduras no período de pré-diagnóstico foi relacionado com um aumento do risco para a CU (Hart et al., 2008). São necessários, mais estudos longitudinais para confirmar a influência da dieta nesta doença (Gassull et al., 2007).

### *Tensão Psicológica*

A literatura sugere que a tensão psicológica, vulgarmente designada de *stress*, pode ser um fator contribuinte para a exacerbação da DII (Triantafillidis, Merikas, & Gikas, 2013).

Em dois estudos (North, Alpers, Helzer, Spitznagel, & Clouse, 1991; Riley, Mani, Goodman, & Lucas, 1990), num total de 124 doentes com história de DII não foi demonstrada associação positiva do *stress* com a atividade da doença. À mesma

conclusão chegou o estudo de Vidal et al., (2006) testando 76 doentes com DC e 79 com CU.

No entanto a maioria dos estudos publicados a partir de 1991 sobre o mesmo tema chegaram à conclusão inversa. Numa revisão da literatura (Maunder & Levenstein, 2008), em que foram contabilizados os estudos de Duffy et al., (1991); Levenstein et al., (1994); Levenstein et al., (2000); Bitton et al., (2003); Bernstein et al., (2006) e Bitton et al., (2008); foram testados um total de 1128 doentes (474 com CU; 530 com DC e 124 com uma DII não especificada) tendo sido detetada uma relação positiva entre o diagnóstico de *stress* e a atividade da DII.

É necessário que se realizem mais ensaios clínicos controlados para aferir se a modificação do estado psicológico pode trazer efeitos benéficos no curso da DII (Triantafillidis et al., 2013).

#### *Contraceptivos Orais*

O peso dos contraceptivos orais (CO) enquanto fatores de risco na DII é controverso. Logan & Kay, (1989) analisaram dois estudos, desenvolvidos pela *Kaise Foundation* na California e pela *Royal Colleague General Practitioners* e demonstraram um aumento da incidência de DII em mulheres medicadas com CO. Godet, May, & Sutherland, (1995) realizaram uma meta-análise cujos resultados apontaram para uma associação entre os CO e o desenvolvimento da DII, ficando encoberto o mecanismo que subjaz a esta associação. O risco associado aos CO é mais acentuado na DC e aumenta com a duração do uso destes fármacos (Freitas, 2002).

#### *Antibióticos*

O uso de antibióticos é também relatado como um fator causal da DII. Nos últimos cinquenta anos o uso destes fármacos tem crescido paralelamente com número de doentes com DC, existindo estudos que sugerem que a DII surge em indivíduos sujeitos à ação da microbiota intestinal alterada (Demling, 1994). Entre os vários fatores externos que podem potencialmente influenciar a composição da microbiota intestinal ou perturbar a barreira intestinal inclui-se a utilização de antibióticos concomitantes com a presença de infeções entéricas (Ananthakrishnan, 2013).

### *Apendicectomia*

A apendicectomia parece estar negativamente associada com o desenvolvimento da CU, especialmente entre as crianças vítimas de apendicite antes dos 10 anos de idade. (Molodecky & Kaplan, 2010). Meta-análises que investigaram a apendicectomia e a CU demonstraram uma redução significativa no risco de desenvolvimento de CU após uma apendicectomia (Koutroubakis & Vlachonikolis, 2000; Koutroubakis, Vlachonikolis, & Kouroumalis, 2002).

O mecanismo pelo qual a apendicectomia atua como fator protetor do desenvolvimento da CU não é ainda conhecido; no entanto várias teorias têm sido propostas, sendo a mais aceita a que defende que o apêndice poderá atuar como um reservatório de bactérias entéricas, albergando antigénios que modelam a resposta imunológica (Dasso & Howell, 1997; Mayer & Eisenhardt, 1990; Mizoguchi, Mizoguchi, Chiba, & Bhan, 1996).

Em contraste, a relação entre apendicectomia e DC é menos clara (Kaplan et al., 2008). Vários estudos têm demonstrado que a apendicectomia é um fator de risco para DC, (Frisch et al., 2001; Morten Frisch, Pedersen, & Andersson, 2009; I E Koutroubakis et al., 1999; Kurina, Goldacre, Yeates, & Seagroatt, 2002) enquanto outros estudos têm mostrado uma associação inversa (Radford-Smith et al., 2002) ou nenhuma associação (Duggan, Usmani, Neal, & Logan, 1998; García Rodríguez, González-Pérez, Johansson, & Wallander, 2005; Gent, Hellier, Grace, Swarbrick, & Coggon, 1994; Reif et al., 2001; Russel et al., 1997; Sicilia et al., 2001).

### 1.3. Classificação

A DC apresenta a capacidade de afetar qualquer parte do tubo digestivo, sendo mais incidente no íleo terminal e no cego, podendo a inflamação incluir toda a espessura da parede intestinal. Trata-se de uma doença segmentar, dado que algumas partes do tubo digestivo são afetadas e outras não. Em 40 a 55% dos casos, afeta o intestino delgado (ID) e o cólon, em 30 a 40% dos casos circunscreve-se ao ID; em 15 a 25% dos restantes, apresentam somente colite (Fauci et al., 2008).

De acordo com a sintomatologia da doença intestinal, que pode surgir em diferentes localizações, esta pode receber diferentes designações: ileocolite, jejunoileíte, colite, doença perianal e doença gastroduodenal (Fauci et al., 2008).

A classificação de Viena foi o primeiro passo em direção a uma sistematização da DII no que à DC diz respeito. Tinha em conta os seguintes parâmetros: localização (*íleon terminal, cólon, íleon-cólon e tubo digestivo superior*); padrão de doença (*não-estenossante, não-penetrante; estenosante, penetrante*) e idade do doente (*< 40 anos; ≥ 40 anos*) (Gasche et al., 2000).

A revisão da classificação de Viena, em Montreal, não alterou as categorias anteriormente propostas, no entanto modificou internamente as categorias, ou seja, a categoria (A) que é relativa à idade dos doentes, a localização (L) que se refere aos locais afetados e o padrão evolutivo da doença (B) que se divide em três padrões, relacionados com a agressividade da doença, assim como com a necessidade cirúrgica (Quadro 1).

**Quadro 1 - Classificação de Montreal da DC**

<b>Idade do diagnóstico (A)</b>		
<b>A1</b>	Antes dos 16 anos	
<b>A2</b>	Entre os 17 e os 40 anos	
<b>A3</b>	Acima dos 40 anos	
<b>Localização anatômica afetada (L)</b>		
<b>L1</b>	Localização ao nível do íleo	
<b>L2</b>	Afeção do cólon	
<b>L3</b>	Localização ileocólica	
<b>L4</b>	Ao somar-se a qualquer uma das outras localizações já referidas afeção de qualquer área intestinal proximal ao íleo terminal	
<b>Padrão evolutivo da doença (B)</b>		
<b>B1</b>	Não obstrutivo/ não fistulizante ou Fenótipo inflamatório	Presença de pequenas lesões inflamatórias, em que a cirurgia está indicada apenas em casos de grande resistência ao tratamento farmacológico.
<b>B2</b>	Obstrutivo	Ocorrência da diminuição do lúmen intestinal, sem evidência de fístulas. Necessita de tratamento cirúrgico.
<b>B3</b>	Fistulizante	Com a presença de fístulas, massas abdominais inflamatórias e ainda abscessos intra-abdominais.  É a forma fenotípica mais agressiva da DC; apresenta necessidade de cirurgia precoce e mostra-se como a forma que revela maior taxa de recorrências pós-operatórias.

**Fontes:** (Gassull et al., 2007; Satsangi, Silverberg, Vermeire, & Colombel, 2006)

Estas características contrastam com as da CU, que atinge de forma contínua e difusa a mucosa do reto, podendo estender-se aos diversos segmentos do cólon (Langan, Gotsch, Krafczyk, & Skillinge, 2007), com raro envolvimento do intestino delgado (Fatahzadeh, 2009; Gassull et al., 2007).

A CU não foi englobada na classificação de Viena. Em todo o caso, a classificação de Montreal abarcava já esta doença, dividindo-a em três subgrupos: proctite ulcerosa, cuja afeção patológica estaria limitada ao reto; colite ulcerosa distal ou colite ulcerosa esquerda, que representa o envolvimento até à curvatura esplénica, e finalmente, pancolite ou colite ulcerosa extensa, que envolveria todo o cólon, desde a porção mais proximal até à curvatura esplénica.

A maior desvantagem deste sistema de subclassificação é a natureza dinâmica da doença ao longo do tempo (Satsangi et al., 2006). Desta forma, a classificação de Montreal sugeriu uma classificação da CU de acordo com a gravidade.

Apesar de entidades diferentes, quer a DC quer a CU podem apresentar algumas complicações idênticas, nomeadamente: fístulas, abscessos e estenoses a nível intestinal (Jewel, 2004). Microscopicamente, em ambas observa-se a ação de células polimorfonucleadas, linfócitos, células plasmáticas e macrófagos que podem ser identificados na lâmina própria. Na DC, a presença de granulomas, constituídos por células gigantes multinucleadas e células epitelioides é identificável em 60% dos casos (Rampton, 2000).

#### **1.4.Prevalência e Incidência**

Existe alguma dificuldade em obter dados epidemiológicos exatos da DII devido à falta de registos sistemáticos de base populacional suficientemente alargados no tempo. No entanto, os estudos existentes permitem traçar um cenário geral da prevalência e incidência desta doença a nível europeu e nacional.

A nível epidemiológico geral a DII é mais comum em indivíduos de raça caucasiana comparativamente com outras raças (Rampton, 2000), sendo a maior prevalência registada para os judeus – 2 a 4 vezes superior (Cho, 2008; Yang et al., 1993), apresentando ainda, variação consoante o tipo de população judia (Freitas, 2002). Esta

doença revela-se 2 vezes mais prevalente nos asquenazes quando comparados com os judeus nascidos em Israel, o que sugere a influência de fatores ambientais que parecem moldar a propensão genética para a doença (Fauci et al., 2008; Freitas, 2002).

Alguns estudos apuraram que a DII apresenta um pico de incidência nos jovens adultos, entre os 20 e os 30 anos e a partir dos 60 anos de idade (Fatahzadeh, 2009; Scheper & Brand, 2002).

Relativamente ao género dos doentes, os resultados são controversos. No entanto, alguns estudos referem uma maior incidência da DII no género feminino (Betteridge, Armbruster, Maydonovitch, & Veerappan, 2013; Dombal, 1986; Ekblom, 2004; GEDII, 2008; Loftus, 2004; Rampton, 2000; Saro Gismera et al., 2000).

### *Doença de Crohn na Europa*

Estimativas em 1986 indicavam uma incidência de DC de 1 a 4 doentes por 100.000/ano, correspondentes a uma prevalência de 10 a 50 casos por 100.000 habitantes na Europa (Dombal, 1986). Desde então, a investigação tem vindo a debruçar-se sobre este tema, divulgando diferentes números, variando consoante o método de recolha de informação e a localização geográfica (Economou et al., 2007; Flamenbaum et al., 1997; Vucelic et al., 1991).

O único estudo de base populacional, que através de uma metodologia uniforme, investigou convenientemente a incidência e as características da DII na Europa foi o EC-IBD, que se alicerçou em dados recolhidos entre 1991 e 1993, em 20 centros europeus. Esta investigação apontou uma incidência de DC (por 100.000 habitantes/ano) de 5,6, com valores máximos de 9,2 em Maastricht e em Amiens e valores mínimos de 0,9 em Ioannina (na Grécia).

Noutro estudo realizado em França, abrangendo a população tratada para a DII (Nerich et al., 2006), aferiu-se uma incidência média de 8,2 por 100.000 habitantes, com gradiente Norte-Sul bem marcado. Porém, tal não aconteceu em Espanha (Brullet et al., 1998), em que, em quatro zonas diferentes, os investigadores encontraram valores de incidência entre 5,0 e 6,5 por 100.000/ano, sem diferenças que confirmassem a existência de um gradiente Norte-Sul epidemiológico.

A disparidade verificada nos diferentes países europeus revela-se tão considerável que se torna difícil determinar um valor para a Europa.

#### *Doença de Crohn em Portugal*

Em 1988, os números extrapolados do estudo realizado no Norte (Tavarela Veloso, Fraga, & Carvalho, 1989) apontariam para valores de cerca de mil doentes em Portugal. Por outro lado, os valores apurados pelo estudo do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) de 2006 (Magro et al., 2007) revelam-se bastante superiores: cerca de 12.500 doentes em 2005.

O estudo efetuado pelo GEDII (Magro et al., 2007) sugere uma menor prevalência da DC a sul de Setúbal, quando comparada com os valores obtidos no norte do país.

#### *Colite Ulcerosa na Europa*

No quadro europeu, a incidência e a prevalência da CU apresentam variações consoante a região geográfica. De uma maneira geral, as maiores taxas registam-se nos países do norte (Shivananda et al., 1996). Esta doença parece ser mais comum nas áreas mais industrializadas em relação às zonas rurais (Farrokhyar, Swarbrick, & Irvine, 2001).

De uma forma global, a incidência da CU tem aumentado na Europa. Confia-se que este aumento seja real, dado este se basear em dados avaliados na mesma população, com métodos de inclusão sobreponíveis, ao longo de vários anos (Vind et al., 2006).

Com vista a avaliar e comparar a incidência de DII em centros do norte e sul da Europa, o EC-IBD efetuou um estudo epidemiológico prospetivo, de base populacional, entre outubro de 1991 e setembro de 1993. No que toca à CU, a incidência nos países do norte da Europa foi 40%, superior aos do sul. Observou-se também uma relação direta entre os níveis mais elevados de Produto Interno Bruto (PIB) e uma maior incidência de CU (Shivananda et al., 1996).

Em áreas geográficas como o sul e o este da Europa, em que a incidência de CU era mais baixa, observa-se, hoje, um crescimento relevante (Brullet et al., 1998; Ekbom, 2004; Jess et al., 2007; Karlinger, Györke, Makö, Mester, & Tarján, 2000; Loftus, 2004; Molinie, 2004). Ainda está por esclarecer a causa desta evolução. Pensa-se que a

mudança dos hábitos alimentares e de higiene e a industrialização desempenhem um papel crucial no aumento de incidência da CU (Brullet et al., 1998; Ekbohm, 2004).

A diferença de comportamento nas diversas áreas geográficas faz com que o gradiente se esteja a diluir, registando-se uma tendência para se atingir uma taxa de incidência da CU, semelhante em toda a Europa (Jess et al., 2007; Karlinger et al., 2000; Molinie, 2004).

### *Colite Ulcerosa em Portugal*

No que à CU diz respeito, ainda não dispomos de estudos epidemiológicos prospetivos, de base populacional, que abranjam todo o país, pelo que não existem dados capazes de refletir a verdadeira realidade da doença em Portugal.

O estudo prospetivo de base populacional do EC-IBD (Shivananda et al., 1996), realizado entre 1991 e 1993, demonstrou uma incidência de  $1,7/10^5$  no centro do Sul e de  $5,5/10^5$  no centro do norte de Portugal, com a idade média dos doentes situando-se nos 39,6 anos (Shivananda et al., 1996). Com base nestes dados, parece existir um gradiente norte-sul em Portugal. Contudo, note-se que este estudo apenas abarca uma pequena fração do território nacional.

Mais recentemente, o Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) promoveu um estudo nacional multicêntrico, retrospectivo, que decorreu durante o ano de 2006 (Magro et al., 2007). A incidência de CU a nível nacional variou de  $1,27/10^5$  em 1991 para  $5,76/10^5$  em 2005. Em 2005, a prevalência estimada era de  $56,62/10^5$ .

Porém, todos estes trabalhos apresentam limitações, não existindo dados seguros sobre a prevalência de CU a nível nacional.

## **1.5. Índices de Atividade**

### *Índices de atividade na Doença de Crohn*

No que respeita à DC, um dos índices mais divulgados é o *Crohn Disease Activity Index* (CDAI), que avalia os seguintes parâmetros: número de dejeções líquidas ou muito moles; presença de dores abdominais; bem-estar físico; existência de manifestações extraintestinais; terapêutica antidiarreica; existência de massa abdominal e perda

ponderal (considerando-se CDAI <150 remissão, CDAI ≥150 doença ativa) (Best, Bectel, Singleton, & Kern, 1976).

O CDAI continua a ser considerado *gold standard* no que toca à avaliação da atividade da doença, tendo sido validado em estudos prospetivos (Sandborn et al., 2002).

O Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) é um formato simplificado do CDAI em que os dados são colhidos através de uma avaliação única (Quadro 2); apenas são avaliadas cinco das oito variáveis do CDAI (não são avaliados aspetos como: necessidade de terapêutica com antidiarreicos, hematócrito e perda ponderal). No IHB, o cálculo final coincide com o somatório das variáveis (Harvey & Bradshaw, 1980).

Muito em virtude da sua facilidade de aplicação, o IHB é um instrumento viável para utilização clínica habitual (Best, 2006), podendo ser também aplicado em estudos, dado que exige menos visitas e não necessita de laboratório (Jørgensen et al., 2005).

**Quadro 2 - Índice de Harvey-Bradshaw**

<i>PARÂMETROS</i>	<i>AValiação</i>	<i>PONTUAÇÃO</i>
<b>1 – Bem-estar Geral</b>	Bom	0
	Ligeiramente comprometido	1
	Médio	2
	Mau	3
	Muito Mau	4
<b>2- Dor abdominal</b>	Ausente	0
	Ligeira	1
	Moderada	2
	Grave	3
<b>3- Nº de dejeções líquidas</b>	Número	...
<b>4- Massa Abdominal</b>	Ausente	0
	Duvidosa	1
	Presente	2
	Presente e dolorosa	3
<b>5 – Complicações</b>	Artralgia	1
	Uveíte	1
	Eritema nodoso	1
	Pioderma gangrenoso	1
	Úlceras aftosas	1
	Fissura anal	1
	Fistúla de novo	1
	Abcesso	1

**Fonte:** (Harvey RF et al, 1980)

### *Índices de atividade na Colite Ulcerosa*

Relativamente à CU, o índice de atividade de Montreal (Silverberg et al., 2005) consiste numa escala clínico-laboratorial que possibilita classificar esta doença pela sua atividade clínica. Este índice adapta o índice de Truelove-Witts (Truelove & Witts, 1955) e a classificação proposta pela *American College of Gastroenterology* (Kornbluth & Sachar, 2004). Deste modo, a CU pode dividir-se em quatro categorias de atividade/gravidade clínica (Satsangi et al., 2006) (Quadro 3).

**Quadro 3 - Índice de atividade da CU de Montreal**

<i>GRAVIDADE</i>	<i>DESIGNAÇÃO</i>	<i>DEFINIÇÃO</i>
S0	Remissão clínica	Assintomática
S1	Crise Ligeira	Defecação de quatro ou menos vezes por dia, acompanhada de sangue, com ausência de alterações dos sinais sistémicos (pulso, temperatura, hemoglobina) e velocidade de sedimentação (VS) dentro da normalidade.
S2	Crise Moderada	Defecação mais de quatro vezes por dia com sinais sistémicos.
S3	Crise Grave	Defecação pelo menos seis vezes ao dia com sangue, frequência cardíaca superior a 90 ppm; temperatura superior a 37,5°C e hemoglobina inferior a 10,5g/dl e VS superior a 30mm/h.

**Fontes:** (Baumgart, 2009)

## **1.6. Manifestações Clínicas Intestinais**

Clinicamente, as manifestações da DII variam de acordo com a localização (tubo digestivo alto, íleo, íleo e cólon e cólon com ou sem atingimento retal, região perianal); com o comportamento (estenosante, perfurante, não-estenosante e não-perfurante) e com a idade de início da doença (grupo pediátrico ou idade adulta). Os sinais clínicos mais evidentes de DII incluem diarreia, dor abdominal, febre e passagem de sangue e muco ao nível do reto (Baumgart, 2009).

### ***Manifestações na Colite Ulcerosa***

A presença de dores relaciona-se com a extensão de envolvimento ao nível do cólon, sendo predominante no quadrante inferior esquerdo e podendo estender-se a todo o abdómen nos casos de pancolite (Hendrickson, Gokhale, & Cho, 2002).

A característica clínica mais relevante da CU leve é o sangramento retal acompanhado de tenesmo. Quando esta doença adquire um grau moderado, os doentes apresentam episódios recorrentes de fezes moles com sangue, dor abdominal, febre e por vezes, anemia moderada resultante da perda crónica de sangue fecal. Na CU grave ou fulminante, os doentes podem apresentar fezes sanguinolentas, com frequência superior a seis vezes ao dia, acompanhadas de febre, anemia, desidratação e alteração eletrolítica. Dentro das complicações possíveis incluem-se o megacólon tóxico, caracterizado por uma dilatação extrema do cólon e a perfuração (Rubin, Gorstein, Rubin, Schwarting, & Strayer, 2006).

### ***Manifestações na Doença de Crohn***

A diarreia é o sintoma mais usual em indivíduos com DC. Outros sintomas comumente registados nestes doentes passam por dores abdominais, perda de peso e sinais de malnutrição, astenia, anorexia, náuseas e vómitos. A febre de grau moderado também se apresenta frequentemente associada à DC ativa (Hendrickson et al., 2002; Rubin et al., 2006).

A DC gastroduodenal apresenta sintomas como náuseas, vómitos, dor epigástrica e, por vezes, disfagia. Quando inclui o intestino delgado, o exame clínico pode revelar dor abdominal difusa, anorexia, diarreia e perda de peso resultante de absorção deficiente de

lactose e de lípidos. A sua localização no cólon pode mimetizar a CU, apresentando um quadro de diarreia com sangue e muco, associado a dor abdominal que alivia durante a defecação. Na doença perianal é comum a presença de fissuras anais profundas e fístulas (Hendrickson et al., 2002; Rubin et al., 2006). As manifestações perianais da DC surgem em 15 a 35% dos doentes. Os sinais e os sintomas de oclusão intestinal são outra manifestação clínica, podendo surgir como primeira manifestação da doença ou durante a sua evolução (Hendrickson et al., 2002).

As manifestações fistulizantes, comumente associadas a abscesso, manifestam-se habitualmente na DC, o que espelha o cariz incisivo da doença (Hendrickson et al., 2002).

### **1.7. Manifestações Clínicas Extraintestinais**

A DII associa-se a inúmeras MEI, podendo considerar-se uma doença sistémica, passível de atingir todos os órgãos do corpo (Ardizzone et al., 2008).

De acordo com a literatura, as MEI apresentam uma frequência que varia entre os 6 e os 47% (Rothfuss et al., 2006), das quais as mais comumente relacionadas com a fase ativa da doença englobam alterações nas articulações, pele, olhos, sistema hepatobiliar e sistema vascular (Ardizzone et al., 2008).

Os fatores patogénicos responsáveis pelo aparecimento das MEI são pouco conhecidos. Acredita-se contudo que poderão estar relacionados com alterações imunológicas ligadas à doença intestinal, com a alteração da microbiota intestinal ou com complicações da terapêutica (Ardizzone et al., 2008; Danese et al., 2005).

#### **Manifestações Articulares**

A prevalência das MEI articulares varia entre 4 a 23% dos doentes (Ardizzone et al., 2008), afetando equitativamente ambos os géneros. Os sintomas podem variar desde uma simples artralgia até a uma artrite aguda, cursando com dores e edema ao nível das articulações (Rothfuss et al., 2006).

As MEI articulares são passíveis de se classificar em duas categorias: periféricas e axiais, podendo preceder, ocorrer concomitantemente ou surgir apenas após o diagnóstico da DII (Danese et al., 2005).

As artrites periféricas apresentam uma prevalência de 5 a 10% nos doentes com CU e de 10 a 20% nos com DC. Estas foram divididas em dois tipos (Rothfuss et al., 2006), o tipo I afeta principalmente as “grandes” articulações em número menor do que cinco, estando relacionado com a atividade da DII (Ardizzone et al., 2008), o tipo II, designado de artropatia periférica poliarticular, afeta mais de cinco articulações de forma simétrica e é independente da atividade da doença (Ardizzone et al., 2008; Rothfuss et al., 2006).

As artropatias axiais incluem a sacroileíte, que pode ser assintomática ou caracterizada por dor ao nível pélvico, e a espondilite anquilosante (Ardizzone et al., 2008; Rothfuss et al., 2006).

### **Manifestações Oculares**

Cerca de 2 a 12% dos doentes diagnosticados com DII apresentam manifestações oculares. Estas podem ir desde uma conjuntivite a inflamações mais significativas como episclerite e uveíte (Ardizzone, et al., 2008; Rothfuss et al., 2006).

A episclerite é mais comum na CU do que na DC (Rothfuss et al., 2006). É uma situação clínica benigna, aguda e autolimitada, que cursa com desconforto ocular, hiperémia e lacrimejamento. Tem acometimento unilateral, podendo ser simples ou nodular (Urbano, Urbano & Rara, 2002). Não afeta a acuidade visual e ocorre normalmente associada à DII ativa (Rothfuss et al., 2006).

A uveíte é menos frequente, com ocorrência entre 0,5 a 3% (Rothfuss et al., 2006). Pode ser anterior, posterior ou difusa. É descrita como uma inflamação crónica da túnica média, em que a acuidade visual não sofre alterações a menos que envolva o segmento posterior, podendo não estar relacionada com a fase ativa da DII (Rothfuss et al., 2006).

## **Manifestações Hepatobiliares**

As manifestações hepatobiliares abrangem cerca de 5 a 15% destes doentes (Ardizzone et al., 2008), podendo ser imunomediadas ou provir de efeitos adversos da terapêutica farmacológica instituída (Danese et al., 2005).

A doença mais comumente relacionada com a DII é a colangite esclerosante primária, com maior incidência nos doentes com CU (2-7%), comparativamente com os doentes com DC (0,7-3,4%). Trata-se de uma inflamação crónica caracterizada pela presença de zonas de fibrose concêntricas dos ductos biliares aos níveis intra e extra-hepático (Danese et al., 2005; Ardizzone et al., 2008; Rothfuss et al., 2006). Esta pode preceder o aparecimento dos sintomas intestinais. Contudo, pode não estar relacionada com a atividade, duração e extensão da DII (Ardizzone et al., 2008).

A litíase biliar tem igualmente maior incidência em doentes com DII (10%), principalmente ao nível da DC (Danese et al., 2005) e corresponde a uma complicação decorrente da má absorção dos sais biliares devido ao estado inflamatório no íleo terminal (Rothfuss et al., 2006).

## **Manifestações Metabólicas Ósseas**

A DII associa-se a um aumento do risco de osteoporose e osteopénia, que apresentam uma prevalência de 2 a 30% e de 40 a 50%, respetivamente (Danese et al., 2005). Nestes doentes, também o risco de fratura se manifesta mais elevado (Ardizzone et al., 2008; Danese et al., 2005; McKay & Singh, 1997; Rothfuss et al., 2006).

Tanto a osteopénia como a osteoporose são manifestações comuns na doença inflamatória intestinal (DII), mas o mecanismo patogénico da perda óssea nesta doença é apenas parcialmente compreendido. Há evidências de que massa gorda é um importante determinante da densidade mineral óssea e que fatores derivadas de tecido adiposo parecem desempenhar um papel importante na relação entre massa gorda e massa óssea. A associação entre adiposidade e baixa densidade óssea está bastante mal estudado no caso da DII, mas os dados emergentes sobre adipocinas em relação à osteoporose vieram proporcionar um novo conceito fisiopatológico que pode clarificar a etiologia da perda óssea na DII, sugerindo que as adipocinas interferem no metabolismo

ósseo, alterando o equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos e levando a deficiências como a osteoporose (Terzoudis, Zavos, & Koutroubakis, 2014).

Outros possíveis fatores patogénicos poderão ser: terapêutica com corticosteroides; hipogonadismo induzido pela DII; má absorção de cálcio e vitamina D; baixo índice da massa corporal e, ainda, a presença de um elevado número de citocinas inflamatórias durante a fase ativa da doença (Rothfuss et al., 2006).

### **Manifestações Hematológicas**

A anemia é uma MEI frequente na DII, uma vez que cerca de um terço destes doentes apresentam níveis baixos de hemoglobina (Danese et al., 2005).

Na génese desta manifestação estará a friabilidade das paredes intestinais, levando ao aparecimento de sangue nas fezes. Esta hemorragia intestinal cursa com uma perda de ferro e com a existência de um elevado número de citocinas pró-inflamatórias que alteram o metabolismo do ferro inibindo a produção de eritropoetina e a eritropose. Outros fatores capazes de provocar este estado anémico passam pela má absorção de ferro, de vitamina B12 e de folatos. Os fármacos imunossupressores que constituem a terapêutica vulgarmente utilizada nestes doentes podem causar quadros de mielossupressão, adjuvantes ao aparecimento de anemia (Danese et al., 2005).

### **Manifestações Pancreáticas**

Regista-se um aumento do risco do desenvolvimento pancreatite aguda bem como crónica no contexto da DII, documentado já por diversos estudos e relatos de casos (Barthet et al., 1999; Hegnhøj et al., 1990; Weber, Seibold, & Jenss, 1993).

Foram encontrados auto-anticorpos pancreáticos em 40% dos doentes com DC (Stöcker et al., 1987). Em contraste com relatos anteriores (Seibold, Weber, Jenss, & Wiedmann, 1991), a prevalência parece ser aumentada em doentes que sofrem de DC e de CU, assim como nos parentes destes em primeiro grau (Joossens et al., 2004; Seibold, Scheurlen, Müller, Jenss, & Weber, 1996).

Seria importante o surgimento de mais estudos capazes de mostrar se estes anticorpos realmente desempenham um papel de relevo na patogénese e se podem ajudar a identificar doentes em risco de desenvolvimento de MEI envolvendo o pâncreas.

A função pancreática tem sido igualmente investigada. No estudo de Heikius, Niemelä, Lehtola, Karttunen, & Lähde, (2009), utilizando o teste da secretina, foi possível verificar que a função exócrina foi reduzida em apenas 4% dos doentes. Estes resultados são consistentes com dois outros estudos que diagnosticaram insuficiência exócrina numa minoria de doentes com DII (Angelini et al., 1988; Hegnhøj et al., 1990).

A patogénese da pancreatite crónica em doentes com DII permanece obscura, tendo sido apenas documentado um caso de granuloma do pâncreas na DC (Gschwantler et al., 1995).

No tratamento da DII, muitos medicamentos têm o potencial de induzir pancreatite aguda (nomeadamente, os salicilatos e a azatioprina). A pancreatite induzida por fármacos normalmente ocorre nas primeiras semanas após início da terapêutica (R. B. Stein & Hanauer, 2000) e resolve-se após a suspensão do tratamento.

### **Manifestações Cutâneas**

A incidência de manifestações cutâneas varia entre 2 a 34% (Ardizzone et al., 2008). As manifestações cutâneas podem dividir-se em granulomatosas e reativas.

As lesões cutâneas granulomatosas apresentam as mesmas características histológicas da DII e incluem úlceras e fístulas perianais.

As manifestações reativas da pele incluem alterações como eritema nodosum, pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet (Danese et al., 2005).

O eritema nodosum é a alteração da pele mais comum relacionada com a DII, afetando 3 a 8% destes doentes, surgindo predominantemente no género feminino (Danese et al., 2005), caracterizado por nódulos subcutâneos elevados, de cor vermelho violácea, com 1 a 5 cm de diâmetro, que afetam particularmente as extremidades (Ardizzone et al., 2008; Rothfuss et al., 2006).

O pioderma gangrenoso apresenta uma incidência de 0,5 a 2%, tanto nos doentes com CU como nos com DC (Rothfuss et al., 2006). As lesões são normalmente precedidas

por trauma e podem surgir em qualquer parte do corpo, mas mais usualmente nos membros inferiores. Inicialmente, apresentam-se como pápulas ou pústulas eritematosas únicas ou múltiplas que, devido a um processo posterior de necrose da derme, se transformam em ulcerações profundas que contêm material purulento (Ardizzone et al., 2008). Estas úlceras exibem um contorno irregular bem demarcado com um bordo violáceo elevado, rodeado por uma zona eritematosa, e apresentam um curso independente da atividade da DII (Rothfuss et al., 2006).

A síndrome de Sweet caracteriza-se pelo aparecimento de nódulos ou pápulas vermelhas inflamatórias que afetam a face, o pescoço e os membros superiores (Ardizzone et al., 2008).

As manifestações orais, por vezes incluídas nas manifestações mucocutâneas, serão descritas num capítulo próprio.

Outras manifestações associadas aos aparelhos urinário, cardiovascular, endócrino, pulmonar e neurológico também poderão ser indicadores de complicações relacionadas com a DII (Farmer, Hawk, & Turnbull, 1975; Rankin, Watts, Melnyk, & Kelley, 1979; Su, Judge, & Lichtenstein, 2002)

## **1.8. Fundamentos da Terapêutica**

Os objetivos do tratamento da DII passam pela indução e manutenção da remissão, a fim de proporcionar a melhoria da qualidade de vida nestes doentes, ao mesmo tempo que se procuram restringir os efeitos secundários (Kornbluth & Sachar, 2004).

Em cerca de 66% dos casos, a terapêutica medicamentosa tem-se mostrado capaz de conduzir à remissão da doença, mantendo-a em 80% dos doentes (Langan et al., 2007).

### ***Salicilatos***

Os aminossalicilatos compostos por moléculas de ácido 5-aminossalicílico são um dos principais grupos de fármacos administrados em doentes com DII; possuem uma

atividade anti-inflamatória tópica sobre a mucosa intestinal quando administrados por via oral ou retal (Langan et al., 2007).

Os dois principais fármacos que se podem incluir no grupo dos salicilatos como aminossalicilatos utilizados no tratamento das DII são a sulfassalazina e a messalazina (5-ASA) (Índice Nacional Terapêutico, 2011).

A sulfassalazina foi o primeiro salicilato desenvolvido, tendo sido, inicialmente, utilizada no tratamento da artrite reumatoide e só depois no da DII (Svartz, 1988). Um dos inconvenientes da sua administração são os efeitos secundários que pode provocar em 10 a 45% dos doentes (H Allgayer, 1992), o que conduziu ao aparecimento de novas formulações.

A messalazina é um fármaco bem tolerado e considerado seguro (Iofel, Chawla, Daum, & Markowitz, 2002). Existem diversas formulações de messalazina disponíveis, podendo surgir tanto em comprimidos como em supositórios: microgrânulos de etilcelulose (Pentasa<sup>®</sup>) e resinas acrílicas (Asacol<sup>®</sup>, Salofalk<sup>®</sup> e Claversal<sup>®</sup>). As primeiras possuem uma libertação mais proximal no tubo digestivo, com potencial vantagem nos casos de colites mais extensas (Gibson et al., 2006; Marakhouski et al., 2005).

A messalazina não tem eficácia superior à sulfassalazina (L. R. Sutherland, May, & Shaffer, 1993), mas apresenta menos efeitos secundários e é melhor tolerada em doses elevadas (J. R. B. Green, Mansfield, Gibson, Kerr, & Thornton, 2002; S B Hanauer & Kane, 2000; Loftus, 2004; Ransford & Langman, 2002; L. Sutherland, Roth, Beck, May, & Makiyama, 2002; Van Staa, Travis, Leufkens, & Logan, 2004).

### ***Salicilatos no tratamento da Colite Ulcerosa***

No tratamento da colite ulcerosa com atividade ligeira a moderada, os aminossalicilatos devem ser o primeiro recurso pela sua eficácia na indução da remissão clínica e manutenção. A seleção dos diferentes 5-aminossalicilatos deve basear-se na localização da doença. Para doentes que apresentem uma afeção distal, a administração destas substâncias deve ser tópica (Hendrickson et al., 2002). Quando a afeção é mais extensa, conjuga-se com formulações orais, sendo também indicada para doentes que apresentem colite esquerda (Langan et al., 2007).

### ***Salicilatos no tratamento da Doença de Crohn***

Desde a década de 80 que os 5-aminossalicilatos são usados na DC enquanto fármacos seguros e cómodos (Mahida & Jewell, 1990; Rasmussen et al., 1987). Diversos estudos demonstraram a eficácia da sulfassalazina na indução da remissão da DC do cólon mas não na doença do intestino delgado (Malchow et al., 1984; Summers et al., 1979). Atualmente, a administração de salicilatos na DC é um tema controverso, tendo a sua eficácia vindo a ser questionada (S B Hanauer, 2005; Stange, 2005). As dúvidas colocam-se quer na indução da remissão clínica quer na terapêutica de manutenção (Egan & Sandborn, 2004), sendo a administração da messalazina menos eficaz na DC do que na CU (S B Hanauer & Strömberg, 2004).

### ***Corticosteroides***

A utilização de corticosteroides é indicada em casos moderados a graves de CU e DC ou quando não há resposta aos salicilatos.

Deste grupo de fármacos destacam-se a prednisona, a prednisolona e a hidrocortisona (Langan et al., 2007). Os doentes que não obtenham remissão da sintomatologia com os referidos, devem ser hospitalizados para administração deste grupo farmacológico por via intravenosa, nomeadamente a metilprednisolona (Langan et al., 2007). A administração tópica em doentes com afeção leve a moderada distal, tanto de DC quanto de CU, é preconizada embora evidência da sua eficácia seja menor do que a obtida com os aminossalicilatos (Gassull et al., 2007).

A principal desvantagem dos corticosteroides são os efeitos secundários, que ocorrem em mais de metade dos doentes (Kornbluth & Sachar, 1997; Podolsky, 2002; Sutherland et al., 2002). Estes efeitos secundários podem dividir-se em efeitos imediatos e efeitos a longo prazo:

*1) Efeitos imediatos* - face cushingóide, acne e estrias; sintomas dispépticos; alterações do ritmo sono-vigília, do humor e do apetite e intolerância à glucose

2) *Efeitos a longo prazo* - osteoporose e osteonecrose; cataratas subcapsulares; miopatia proximal; hipertensão arterial; imunodeficiência com aumento do risco de infecções (Carter, Lobo, & Travis, 2004; S B Hanauer & Kane, 2000).

Além dos efeitos supramencionados, pode ocorrer insuficiência suprarrenal, caso se verifique uma interrupção súbita deste fármaco (Carter et al., 2004).

Uma percentagem significativa de doentes desenvolve corticodependência (22%) ou corticorresistência (16%) (Miner, 1997), impondo-se nestes casos iniciar terapêuticas poupadoras de corticosteroides e/ou cirurgia.

O budesonido é um corticosteroide sintético com atividade anti-inflamatória local potente, porém com efeito sistémico menor do que os corticosteroides convencionais (Lindgren et al., 2002). Alguns estudos controlados vieram demonstrar que, em doses superiores a 2 mg/dia, os enemas de budesonido se revelam eficazes na indução da remissão na CU distal. Esta eficácia é comparável à dos corticosteroides convencionais, embora com menor supressão endógena de cortisol e menor incidência de efeitos secundários (Hammond et al., 2004; Hanauer, 1998).

### ***Corticosteroides no tratamento da Colite Ulcerosa***

No que toca à terapia tópica, a administração retal de corticosteroides pode consistir numa abordagem importante na CU (Baker, 2001), embora seja apenas aconselhada a sua utilização quando há ausência de eficácia ou intolerância aos supositórios de 5-ASA (Marshall & Irvine, 1997).

Os corticosteroides sistémicos são fármacos muito eficazes na indução da remissão clínica em 90% dos casos com atividade ligeira a moderada, e em 50-70% dos casos de doença com atividade grave (A. A. Kornbluth, Salomon, Sacks, Mitty, & Janowitz, 1993). Os corticosteroides não estão indicados como terapêutica de manutenção (Babb, 1988; Miner, 1997).

A utilização de corticosteroides é considerada em casos de doentes com colite ulcerosa distal com quadro clínico mais grave ou quando a terapêutica inicial com aminossalicilatos não surtiu efeito (Carter et al., 2004; Asher Kornbluth & Sachar, 2004).

Os corticosteroides endovenosos apresentam taxas de indução de remissão de 60 a 80% (Chapman, Selby, & Jewell, 1986; G Järnerot, Rolny, & Sandberg-Gertzén, 1985; Meyers, Sachar, Goldberg, & Janowitz, 1983; W. Rosenberg, Ireland, & Jewell, 1990)

### ***Corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn***

Nos doentes com DC de atividade moderada a grave, os corticosteroides sistémicos são a terapêutica convencional de primeira linha (Malchow et al., 1984; Summers et al., 1979). A eficácia destes, traduzida como obtenção completa de remissão clínica, oscila entre os 48 e os 92% (Modigliani et al., 1990; Munkholm, Langholz, Davidsen, & Binder, 1994). Os corticosteroides devem ser mantidos em dose terapêutica até à remissão clínica (geralmente por duas semanas), e só depois iniciar o desmame progressivo.

Administrado por via oral, o budesonido constitui uma alternativa razoável à terapêutica de primeira linha em doentes com DC ativa de atividade moderada, evitando assim alguns efeitos secundários indesejáveis dos corticosteroides convencionais (Greenberg et al., 1994; S B Hanauer & Kane, 2000; Löfberg et al., 1996; William J Tremaine et al., 2002).

### ***Fármacos Imunossupressores***

Os imunossupressores estão indicados para a indução de remissão e prevenção de recidiva para doentes com DII que não respondem a outras terapêuticas ou que apresentam uma dependência de corticosteroides. Dentro deste grupo de fármacos imunossupressores, importa destacar a Azatioprina, o Metotrexato, Micofenolato de mofetil, Ciclosporina e o Tacrolímus (Gassull et al., 2007).

A azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) são imunossupressores quimicamente relacionados. São fármacos membros da classe das tiopurinas, sendo utilizados no tratamento da DII, com eficácia comprovada (Pearson, May, Fick, & Sutherland, 1995; Sandborn, 1996).

Os benefícios da AZA e da 6-MP no tratamento da DC ativa têm sido atestados (Candy et al., 1995; Sandborn et al., 2000). Não obstante, um fator limitativo do seu uso na indução da remissão passa pelo seu início de atuação tardio.

Constituindo a primeira escolha na DII corticodependente (Candy et al., 1995; Rosenberg, Wall, Levin, Binder, & Kirsner, 1975; Willoughby, Kumar, Beckett, & Dawson, 1971) oito estudos controlados avaliaram a eficácia da AZA no tratamento da CU ativa (Caprilli, Carratù, & Babbini, 1975; Kirk & Lennard-Jones, 1982; Lennard, 1992; Mantzaris et al., 2004; Rosenberg et al., 1975; Sood, Midha, Sood, & Kaushal, 2000; Truelove & Jewell, 1974). Muito embora restem dúvidas acerca da eficácia na indução da remissão na maioria destes estudos, a AZA foi responsável por um efeito poupador de corticosteroides, não sendo todavia os fármacos ideais para a indução da remissão, visto que têm um início de ação lento (Caprilli et al., 1975; Kirk & Lennard-Jones, 1982; Mantzaris et al., 2004; Sood et al., 2000; Truelove & Jewell, 1974).

Já no que concerne à eficácia da AZA na manutenção da remissão, esta encontra-se bem demonstrada (Rosenberg et al., 1975; Truelove & Jewell, 1974), devendo ser introduzida precocemente na doença com evolução corticodependente.

As tiopurinas não estão contudo isentas de toxicidade. Cerca de 20% dos doentes medicados com tiopurinas necessitam de as suspender por ocorrência de efeitos adversos (Derijks, Gilissen, Hooymans, & Hommes, 2006; Present, Meltzer, Krumholz, Wolke, & Korelitz, 1989).

A eficácia do metotrexato (MTX) na manutenção da remissão em doentes com DC encontra-se comprovada por vários estudos, com especial destaque para os levados a cabo por Brian Feagan (Feagan et al., 1995, 2000). Foi demonstrada nos doentes eficácia na redução dos sintomas (Feagan et al., 1995), na manutenção da remissão clínica (Feagan et al., 2000) e na redução das necessidades de prednisolona (M Lémann et al., 1996). Contrariamente à sua atuação na DC, o metotrexato (MTX) não é eficaz nem na indução nem na manutenção da remissão da CU (Oren et al., 1996).

O micofenolato de mofetil é um imunossupressor cujas propriedades farmacodinâmicas são análogas às da AZA. Inicialmente, o emprego deste fármaco no tratamento da DII foi proposto como imunossupressor de uso alternativo em casos de intolerância à AZA ou à 6-MP. Ainda que hajam sido relatados alguns resultados promissores (Hafraoui et al., 2002; Hassard, Vasiliauskas, Kam, Targan, & Abreu, 2000; Neurath et al., 1999)

prevalecem ainda dúvidas devido à falta de outros estudos que comprovem a sua eficácia e segurança.

A ciclosporina intravenosa (IV) corresponde a um fármaco eficaz no tratamento da CU com atividade grave corticorresistente (Bianchi Porro, Petrillo, & Ardizzone, 1990; Gupta, Keshavarzian, & Hodgson, 1984; Hyams & Treem, 1989; Lichtiger & Present, 1990; Lichtiger et al., 1994; Santos et al., 1995; Treem, Cohen, Davis, Justinich, & Hyams, 1995). No entanto, em monoterapia, a ciclosporina não se revela eficaz na manutenção da remissão da doença (Carbonnel et al., 1996). As desvantagens na utilização da ciclosporina passam pela sua toxicidade e ocorrência de infeções oportunistas (R. B. Stein & Hanauer, 2000).

O tacrolímus (FK 506) corresponde a um imunossupressor cujo mecanismo de ação e o perfil de toxicidade em muito o assemelham à ciclosporina (Flanagan, Corthésy, Bram, & Crabtree, 1991). Alguns estudos apontam para taxas de eficácia análogas às da ciclosporina, tal é o caso do estudo levado a cabo por Baumgart, Pintoffl, Sturm e restante equipa de investigação e que veio a lume em 2006 (Baumgart, Pintoffl, Sturm, Wiedenmann, & Dignass, 2006). Este estudo demonstrou resultados muito promissores no tocante aos níveis de eficácia e segurança, tanto a curto quanto a longo prazo, oferecidos pela toma do tacrolímus oral em contextos de tratamento da CU refratária (corticodependente e corticorresistente).

### ***Terapêutica Biológica***

Os anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$ , como o adalimumab e o infliximab, têm sido utilizados para o tratamento da DII. Os anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$ , IgG1 quimérico, administrados por via endovenosa, apresentam uma ação anti-inflamatória seletiva para o restabelecimento de uma resposta imunitária normal e têm sido utilizado clinicamente de modo amplo para a indução da remissão da DC ativa grave, em doentes dependentes de corticosteroides e naqueles cuja terapia com imunossupressores está contraindicada. Também é usado para a manutenção da remissão a longo prazo e para prevenir a recidiva (Gassull et al., 2007; Langan et al., 2007).

A expressão excessiva da citocina inflamatória TNF- $\alpha$  é um traço comum na patogénese da DC, normalmente detetada pela presença desta na mucosa cólica, sangue e fezes. Nesse seguimento, os avanços mais recentes no tratamento da DC continuam a

focar-se no desenvolvimento de agentes biológicos que possam detetar e neutralizar a função da TNF- $\alpha$  (Watanabe et al., 2014).

O infliximab corresponde a um anticorpo monoclonal inibidor da atividade do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Em 1998, nos Estados Unidos da América, foi introduzido na prática clínica, no tratamento da DC. Na Europa foi introduzido no tratamento de doentes com DC com atividade moderada a grave, com resposta inadequada à terapêutica convencional, bem como na DC fistulizante (Baert et al., 2003; Farrell et al., 2003; Paul Rutgeerts et al., 2004).

Mais recentemente, foi também aprovado pela FDA para o tratamento da CU (Gunnar Järnerot et al., 2005).

Como ocorre com a utilização de qualquer tipo de terapêutica imunossupressora, há riscos acrescidos de complicações infecciosas com a utilização do infliximab (Colombel et al., 2004).

Em contextos de DC, o infliximab está aprovado para induzir e manter a remissão clínica, uma vez corroborada a sua eficácia em vários estudos (Marc Lémann et al., 2006; P Rutgeerts et al., 1999; Paul Rutgeerts et al., 2004; Targan et al., 1997).

O infliximab está indicado no tratamento dos doentes de CU com atividade moderada a grave, refratária à terapêutica convencional com corticosteroides e imunossupressores ou naqueles que se mostram intolerantes ou revelam a existências de contraindicações a esta terapêutica (P Rutgeerts, Van Assche, & Vermeire, 2006). Aproximadamente, 20 a 30% dos doentes com CU com atividade grave não respondem à corticoterapia endovenosa num período de 7 a 10 dias (Meyers, Lerer, Feuer, Johnson, & Janowitz, 1987), sendo neste caso o Infliximab uma solução (Paul Rutgeerts et al., 2005).

Rutgeerts, Van Assche, & Vermeire, (2006) vieram apresentar, no seu estudo, que o plano terapêutico mais proveitoso corresponde à administração de infliximab a cada 8 semanas. Este plano mostra-se mais eficaz, menos imunogénico. No tocante à possibilidade de redução de hospitalizações e do número de cirurgias, o mencionado estudo prova ainda que o tratamento de manutenção se revela superior ao tratamento pontual.

Com um mecanismo de ação semelhante ao Infliximab, o Adalimumab tem vindo a ganhar peso como alternativa no tratamento da DII.

Apesar do infliximab ser eficaz na maioria dos doentes com DII, alguns doentes não conseguem seguir tratamentos de longo prazo com este fármaco devido a hipersensibilidade ao medicamento. Assim, o Adalimumab (Humira<sup>®</sup>), uma imunoglobulina monoclonal que se liga com alta afinidade ao TNF- $\alpha$ , é bastante eficiente na manutenção e remissão em doentes com DII moderada a severa. Além disso este fármaco é também eficaz em doentes em que a resposta ao Infliximab se tenha perdido ao longo do tempo (Song, Zheng, Xiao, & Lu, 2014; Watanabe et al., 2014).

## ***Outras Terapêuticas***

### Probióticos

Os probióticos correspondem a microrganismos vivos, cuja função passa pela alteração do ecossistema do hospedeiro em benefício deste. Em contextos de DII, é reconhecido o peso da microbiota intestinal na propagação da inflamação crónica. Crê-se, com base em estudos experimentais (Campieri & Gionchetti, 1999; Fuller, 1992; Kleinman et al., 2004), que a modificação da microbiota intestinal se revela como uma boa alternativa no tratamento da DII.

Vários estudos com probióticos em doentes com DII foram já levados a cabo, tendo-se concluído que uma das formulações de maior recurso é o VSL#3. Este inclui 4 estirpes distintas de *Lactobacillus* – *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. delbrueckii* –, 3 estirpes de *Bifidobacterium* – *B. longum*, *B. breve* e *B. infantis* – e uma estirpe de *Streptococcus salivaris*.

### Antibióticos

Os antibióticos são fármacos que alteram a microbiota intestinal por meio da sua ação antibacteriana; utilizam-se particularmente no tratamento de complicações infecciosas decorrentes da DC, bem como na doença perianal. Em todo caso, convém acrescentar que é, ainda, incerto o seu recurso enquanto terapêutica da DC fora destas indicações.

No tratamento da CU, a função desempenhada pelos antibióticos tem recebido menor atenção comparativamente a contextos de DC, pelo que o seu uso está pouco documentado. A ação dos antibióticos tem sido objeto de estudo comparativo

relativamente à terapêutica convencional ou enquanto adjuvante a esta (Gilat et al., 1987; Turunen et al., 1998). Porém, em contraste com o que sucede em situações de colite grave, na CU com atividade ligeira a moderada, a maioria dos estudos que foram levados a cabo ainda não se revelou capaz de provar os eventuais benefícios destes fármacos (Turunen et al., 1998).

O metronidazol e ciprofloxacina correspondem a dois antibióticos já estudados em contextos de terapêutica indutiva da remissão e na manutenção da DC. O metronidazol é um imidazole sintético com ação nos microrganismos anaeróbios, particularmente nos gram-negativos e protozoários; atua ao nível da síntese de ácidos nucleicos das células bacterianas e atribui-se-lhe uma ação imunossupressora, apesar de ainda não suficientemente documentada (Freeman, Klutman, & Lamp, 1997).

A ciprofloxacina corresponde, por seu lado, a uma quinolona cujo um espectro de ação abarca microrganismos gram-negativos e possui igualmente uma função imunossupressora (Yoshimura et al., 1996).

### Nicotina

O tabagismo tem sido compreendido enquanto fator protetor para o desenvolvimento da CU, tanto que alguns estudos já mostraram esse efeito não apenas no desenvolvimento (Abraham, Selby, Lazarus, & Solomon, 2003; Bridger, Lee, Bjarnason, Jones, & Macpherson, 2002) como também no curso desta doença (Beaugerie et al., 2001). Os ex-fumadores, em contraste com os fumadores, apresentam maior probabilidade de desenvolverem formas de colite não só mais graves, como mais extensas (Hanauer, 2004).

Com vista a explorar a eficiência da nicotina transdérmica em contextos de CU com atividade ligeira a moderada, vários têm sido os estudos controlados empreendidos. Uma revisão *Cochrane* dos ensaios publicados entre os anos de 1970 a 2003 (McGrath, McDonald, & Macdonald, 2004), conclui que comparada com a terapêutica mais estandardizada (à base de messalazina ou prednisona), a nicotina transdérmica não mostra benefícios comprovados.

Aos doentes com CU de atividade ligeira ou moderada refratária e que não respondam nem ao 5-ASA nem aos corticoides, a nicotina transdérmica poderá representar uma

opção. A aplicação terapêutica da nicotina não deve no entanto ser incentivada pelo tabagismo; tendo em conta os danos que provocam e o perigo que reflete para a saúde pública, os hábitos tabágicos não devem ser uma recomendação médica.

### Ácidos Gordos Ómega-3

Em contextos de CU, na mucosa do cólon são passíveis de estarem presentes níveis aumentados de prostaglandinas pró-inflamatórias e leucotrienos.

Já se colocou a hipótese de que as dietas ricas em ácidos gordos omega-3 poderiam apresentar um efeito terapêutico nas doenças inflamatórias do intestino, uma vez que reduzem a produção dos mediadores pró-inflamatórios. Assim, integraram já objeto de estudos e de testes junto a doentes com CU várias preparações de óleo de peixe, todas elas naturalmente ricas em ácidos gordos omega-3 (Greenfield et al., 1993; Stenson et al., 1992).

Numa revisão dos ensaios conduzidos sobre os efeitos terapêuticos dos ácidos gordos omega-3 em situações de DII, a análise dos 13 ensaios controlados não possibilitou conclusões seguras acerca da eficácia destes ácidos na remissão ou na diminuição da recidiva (MacLean et al., 2005).

Mais recentemente uma revisão *Cochrane* veio também confirmar que os dados disponíveis até à data não permitem conclusões definitivas sobre a eficácia do óleo de peixe no tratamento da CU (De Ley, de Vos, Hommes, & Stokkers, 2007). Em relação à DC a revisão mais recente sobre o tema concluiu mesmo que o óleo de peixe será provavelmente ineficaz na manutenção da remissão da DC (A. Griffiths, Ledger, & Turner, 2014)

### Ácidos Gordos de Cadeia Curta

O propionato, o butirato e o acetato, isto é, os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) são os metabolitos preferidos dos colonócitos. O butirato tem inclusive a capacidade de inibir o fator de transcrição NFκB e, deste modo, também inibir de forma direta a produção de citocinas inflamatórias (Inan et al., 2000). Sugere-se ainda um outro

possível mecanismo pelo qual o butirato de sódio pode inibir a atividade da mieloperoxidase e, portanto, atenuar as atividades destrutivas de neutrófilos na CU.

A atuação dos AGCC em contextos de CU constituiu objeto de análise para diversos estudos (Fernández-Bañares et al., 1999). Quanto à via de administração, poderá ser por via oral, através da ingestão de fibra ou por via retal, por meio de clisteres de AGCC.

Há 11 anos atrás, Vernia, Annese, Bresci e respetiva equipa de trabalho conduziram um ensaio multicêntrico com placebo no qual testaram em doentes de CU distal refratária a 5-ASA tópico/cortisona clisteres de butirato. Este ensaio corrobora a importância dos AGCC enquanto terapêutica adjuvante em contextos de formas refratárias de CU (Vernia et al., 2003).

### Terapêutica Nutricional

A malnutrição tem sido apontada como característica dos doentes com DII (Cabré & Gassull, 2003). Nos casos de CU, a prevalência de malnutrição mostra-se inferior àquela que se verifica no âmbito da DC, muito embora faltem mais investigações epidemiológicas (Klein et al., 1988).

Para os doentes com DII em remissão, o suporte nutricional não deve diferir daquela que se espera ser a dieta consumida pela demais população saudável, ou seja, deve ser diversificada, equilibrada e possuir valores energéticos de 25 a 30 kcal/Kg por dia. Fora indicações em contrário (como intolerância à lactose, ao glúten, etc.), nenhum alimento em especial deve ser suprimido da alimentação do destes doentes.

Os doentes com DC em que haja o envolvimento do intestino delgado deverão receber uma terapêutica nutricional com multivitamínicos, nos quais estejam presentes o ácido fólico, a vitamina D e o cálcio, a fim de procurar reduzir a possibilidade do surgimento de doença óssea. (Carter et al., 2004; Lochs et al., 2006). Em doentes tratados com metotrexato estão indicados os suplementos com ácido fólico (Carter et al., 2004), dado que este fármaco corresponde a um inibidor específico do metabolismo desta vitamina. Para os doentes com CU tratados com salazopirina, aplicam-se as mesmas recomendações. Nos casos que apresentam envolvimento ou ressecção do íleo terminal, a dieta deverá ser suplementada com vitamina B12, mensalmente ou de dois em dois meses (Carter et al., 2004).

## Nutrição Entérica

Não existem estudos randomizados, controlados com placebo e de dimensão significativa capazes de avaliar o papel da alimentação entérica na DII. Na década de noventa foram levadas a cabo três meta-análises que se debruçaram sobre a análise dos ensaios acerca da alimentação entérica na DC. Estas meta-análises chegaram à conclusão de que a eficácia da alimentação intestinal na DC se mostra inferior aos corticosteroides, com taxas de remissão que rondaram aproximadamente os 60%, isto é, superiores às taxas de resposta induzidas pelo placebo de apenas 20% (Fernández-Banares, Cabré, Esteve-Comas, & Gassull, 1995; Griffiths, Ohlsson, Sherman, & Sutherland, 1995; Messori et al., 1996). Mais tarde, uma revisão sistemática *Cochrane* viria a retirar conclusões análogas (Zachos, Tondeur, & Griffiths, 2001). O volume de estudos que examinaram a função da alimentação entérica na manutenção da remissão da DC ainda possui uma menor extensão e um significado mais diluído do que aqueles dedicados à sua eficácia na indução de remissão (Duerksen & Bernstein, 2006). Mesmo assim, vale a pena salientar as circunstâncias em que a nutrição entérica se reveste de alguma importância (Duerksen & Bernstein, 2006), nomeadamente nos doentes que sofrem de DC ativa refratária aos corticosteroides e a outras terapêuticas imunossupressoras e biológicas e nos casos de DC ativa que sofrem efeitos secundários induzidos terapêutica farmacológica.

## Terapêutica Cirúrgica

Na DC, a terapêutica cirúrgica apresenta-se como alternativa viável com vista a resolver complicações agudas ou a aliviar os sintomas. Para 70 a 80% dos doentes, o recurso à cirurgia é um procedimento que se manifesta necessário pelo menos uma vez ao longo da vida (Hancock, Windsor, & Mortensen, 2006). Os sintomas obstrutivos estão na origem da maioria das indicações que justificam a cirurgia. Com menos frequência também poderão justificar a intervenção cirúrgica: a dor refratária, a hemorragia e a perfuração (Farmer, Hawk, & Turnbull, 1972; Nugent & Roy, 1989; Paget, Owens, Peniston, & Mathewson, 1972; Yamamoto, Bain, Connolly, Allan, & Keighley, 1999).

Enquanto *gold standard* da terapêutica cirúrgica da CU está a proctocolectomia com construção de bolsa íleo-anal. Todavia, este procedimento pode apresentar

complicações significativas (Heuschen et al., 2001; Meagher, Farouk, Dozois, Kelly, & Pemberton, 1998; Pemberton, 2001). Importa referir que, a remoção do cólon, circunscreve ou elimina o risco de cancro colo-retal que comumente se associa à CU extensa e de longa duração (Ekbo, Helmick, Zack, & Adami, 1990; Gilat et al., 1988).

As técnicas cirúrgicas que acarretam ressecção têm indicações muito circunscritas em virtude da existência de uma morbilidade muito elevada (Worsey, Hull, Ryland, & Fazio, 1999; Yamamoto et al., 1999).

## **2. Manifestações Oraís da Doença Inflamatória Intestinal**

Dentro deste grupo de manifestações do o âmbito deste trabalho, serão descritas as mais citadas, nomeadamente as lesões da mucosa oral, a doença periodontal, a cárie dentária e a sintomatologia oral.

Estas alterações podem preceder o aparecimento da DII ou ocorrer se forma concomitante com a doença, nomeadamente durante a sua fase ativa, sendo passíveis de seguir ou não, de forma paralela o decorrer da doença intestinal.

### **2.1.Descrição das Lesões da Mucosa Oral mais frequentes na DII**

#### Úlceras Aftosas

As úlceras aftosas caracterizam-se, em geral, por apresentarem uma forma de cratera rodeada de zonas edematosas. Em caso de inflamação, estas apresentam-se como um relevo de cor amarela ou cinzenta, rodeadas por um halo eritematoso. São descritas pelos doentes como dolorosas, podendo persistir entre três a quatro semanas (Slebioda, Szponar, & Kowalska, 2013).

Este tipo de manifestação é associada à DII em diversos artigos como a consequência de uma diminuição da secreção de IgA, o que permite que a superfície da mucosa fique mais vulnerável à ação de fatores locais (Beitman, Frost, & Roth, 1981; M L Bernstein & McDonald, 1978; Fatahzadeh, 2009; Halme et al., 1993; Lankarani et al., 2013).

Clinicamente dividem-se em três tipos: minor, major e herpetiformes e afetam principalmente a mucosa bucal, a mucosa vestibular, a língua, o palato mole e o pavimento da cavidade oral, observando-se raramente no palato duro (Cowson & Odell, 2002; Regezi et al., 2003; Ship, 1996).

As úlceras aftosas minor apresentam-se como uma pequena, única e dolorosa úlcera com cerca de 0,5 cm de diâmetro. São cobertas por uma membrana amarela e rodeadas por um halo eritematoso. Estas úlceras evoluem para resolução sem cicatriz entre 10 a 14 dias e afetam maioritariamente as mucosas não queratinizadas (Cowson & Odell, 2002; Regezi et al., 2003; Ship, 1996; Vincent & Lilly, 1992).

As úlceras major são mais raras e apresentam maiores dimensões sendo também mais dolorosas e persistentes do que as minor, mantendo-se até seis semanas. Estas

caracterizam-se por apresentar um aspeto de crateras que, após a cicatrização, deixam cicatrizes. Têm predileção para os lábios, palato mole e orofaringe (Regezi et al., 2003; Ship, 1996; Vincent & Lilly, 1992).

As úlceras herpetiformes, também raras, tendem a ser de pequenas dimensões (2-3 mm) e numerosas. As úlceras tendem a coalescer formando um aspeto de úlcera irregular de maiores dimensões, evoluindo para a cura em 7 a 10 dias.



**Figura 1 - Imagens de úlceras aftosas**

Fonte: (Laskaris, 2006)

Apesar de numerosos mecanismos terem já sido propostos para explicar a origem deste tipo de lesões sua causa permanece idiopática. Parece no entanto haver uma relação com alguns fatores predisponentes, entre os quais: traumas, fatores microbianos, neutropénia cíclica, deficiências nutricionais e alterações da imunidade (Ship, 1996).

### Pioestomatite Vegetante

A pioestomatite vegetante pode ser encontrada em doentes com DII, sendo considerada um marcador específico da CU por diversos autores, surgindo raramente associada à DC.

É uma doença mucocutânea benigna de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de uma grande quantidade de pústulas que afetam a mucosa oral podendo posteriormente dar origem a erosões e ulcerações com fissuras, num padrão descrito como ulceração em “rasto de caracol” (Femiano et al., 2009; Regezi, Sciubba, & Jordan, 2003).

Pode localizar-se ao nível da gengiva, do palato duro, do palato mole, da mucosa labial, bem como no pavimento e nas faces ventrais e laterais da língua (Danese et al., 2005; Grössner-Shreiber et al., 2006; Fatahzadeh, 2009).

Quando encontrada sem referência à DII, deve encorajar a sua investigação.



**Figura 2 - Imagens de pioestomatite vegetante**

**Fontes:** (Delong & Burkhart, 2008; Shah & Cotliar, 2013)

Microscopicamente, a lâmina própria exibe uma inflamação aguda com infiltração de eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas que leva à formação de microabcessos passíveis de desencadear necrose e ulceração. Destaca-se também uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa com acantose e hiper-queratose. (Femiano et al., 2009).

### Língua Geográfica

A língua geográfica ou glossite migratória é um tipo inespecífico de glossopatia de origem inflamatória (Byrd, Bruce, & Rogers, 2003). A língua apresenta zonas avermelhadas e lisas devido a uma despapilação, podendo cursar com dor (Cowson & Odell, 2002).

Este tipo de glossite poderá ter origens e aspetos diferentes caracterizando-se por uma alteração macroscópica facilmente detetável pelo clínico que poderá servir para estabelecer uma associação precoce a patologias sistémicas (Byrd et al., 2003).

Esta manifestação poderá também ocorrer secundariamente a uma deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub>, resultante de uma má absorção intestinal causada pela DII (Scheper & Brand, 2002).



**Figura 3 - Língua geográfica**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

### Edema Gengival

O edema gengival surge muitas vezes associada à granulomatose orofacial (GOF) e à DII, podendo frequentemente preceder os restantes sinais típicos da GOF em várias semanas. Habitualmente é caracterizado por alteração de cor e textura da gengiva, vermelhidão e possível exsudado (Lindhe, Lang, & Thorkild, 2010), assim como por um aumento doloroso da gengiva livre e/ou aderida, podendo ser localizado ou generalizado. As áreas afetadas apresentam um aspeto granular e podem ter uma coloração variável, desde uma cor rosada até uma tonalidade mais avermelhada. Raramente se associam a ulcerações orais (Leão et al., 2004).



**Figura 4 - Gengivite granulomatosa**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

## Granulomatose Orofacial

Desde que foi apresentada em 1985 por Wiesenfeld e seus colaboradores, a GOF tornou-se no termo unificado e bem aceite que abrange um vasto espectro clínico que após biópsia revela presença de inflamação granulomatosa inespecífica. Esta patologia pode ocorrer como uma entidade clínica separada ou associada à DC, podendo também surgir como manifestação de sarcoidose, tuberculose, doença crónica granulomatosa, síndrome de Melkersson-Rosenthal ou queilite granulomatosa de Miescher (Neville, Damm, Allen, & Bouquot, 2004; Wiesenfeld et al., 1985).

A apresentação clínica da GOF é muito variável, sendo os lábios a região mais comumente envolvida (Sciubba & Said-Al-Naief, 2003). Na sua apresentação clássica, evidencia edema labial recorrente que afeta ambos os lábios causando hipertrofia inicial (consistência mole) que se vai tornando firme à medida que vai ocorrendo fibrose (Leão et al., 2004). Intraoralmente pode causar hipertrofia, eritema e erosões que envolvem a gengiva, a mucosa oral e a língua (Kauzman, Quesnel-Mercier, & Lalonde, 2006).

Em raras ocasiões podem ser encontradas vesículas superficiais de coloração amarelada. Quando a estes sinais se somam paralisia facial e língua fissurada estaremos perante um quadro clínico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. O envolvimento isolado dos lábios é denominado de queilite granulomatosa de Miescher.

Além do edema labial, a tumefação de outras zonas da face e área poderá ser observada.

A relação precisa desta condição com a DC ainda não se mostra clara. Ainda assim, muitos autores reportam que a granulomatose orofacial pode ser uma apresentação inicial da DC (Leão et al., 2004).



**Figura 5 - Granulomatose orofacial**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

### Queilite Angular

A queilite angular é um tipo específico de queilite que ocorre ao nível das comissuras labiais, tendo sido já reportado por diversos autores como uma das manifestações orais comuns em doentes com DII (Katz et al., 2003; Lisciandrano et al., 1996; Sciubba & Said-Al-Naief, 2003; Wiesenfeld et al., 1985).

Clinicamente caracteriza-se pela presença de eritema, maceração, fissuração, erosão e aparecimento de crostas ao nível das comissuras labiais, não se estendendo para além do bordo mucocutâneo. A sintomatologia associa-se normalmente a uma sensação de queimadura (Laskaris, 2006).

Etiologicamente está associada a infeções causadas por *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, ou *Streptococcus*, e tem como principais fatores predisponentes a diminuição da dimensão vertical; hábito de humedecer os lábios; trauma mecânico; anemia ferropénica e deficiência de riboflavina (Neville et al., 2004).



**Figura 6 - Imagens de Queilite Angular**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

### Queilite Granulomatosa

A queilite granulomatosa representa um edema crónico do lábio devido a inflamação granulomatosa. Quando monossintomática é também conhecida como queilite de Miescher, pode no entanto surgir como Síndrome de Melkersson-Rosenthal, quando esta manifestação se apresenta em associação com outros sinais como paralisia do facial e língua fissurada. Esta síndrome tem sido associado a doentes com DC (Ficarra, Cicchi, Amorosi, & Piluso, 1993; Narbutt & Dziki, 2005; Williams, Wray, & Ferguson, 1991) ou com GOF, podendo representar a primeira entidade patológica identificável

nesta doença (McCartan et al., 2011). O edema labial é o principal sinal da queilite granulomatosa e pode afetar tanto o lábio superior quanto o inferior. O aparecimento desta manifestação oral surge mais comumente em adultos jovens e pode ser recorrente, podendo cada episódio durar várias semanas (Boisnic, 2002).

Sempre que persistente, o edema pode causar uma protuberância nos lábios e dar origem a fissuras ao nível da linha média (queilite mediana) ou nos ângulos da boca (queilite angular). A mucosa labial apresenta-se eritematosa ou granular, enquanto a pele da região perioral pode encontrar-se seca e descamativa (Leão et al., 2004).



**Figura 7 - Queilite Granulomatosa**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

#### Edema Difuso da Mucosa Oral

Outra das manifestações associadas à GOF que pode surgir em doentes com DII subjacente é o edema difuso da mucosa. Nestes doentes podem surgir processos de origem inflamatória ou granulomatosa que afetem de forma difusa a mucosa oral, a mucosa vestibular e a mucosa labial. Associadas a estes processos, podem surgir proliferações pápulo-nodulares, que conferem à mucosa um aspeto de “pedras de calçada” (Basu et al., 1975; Mark L Bernstein & Mcdonald, 1976; Karlinger et al., 2000; Kirsner, 1995). Esta alteração surge mais frequentemente na área posterior da mucosa vestibular (Leão et al., 2004).



**Figura 8 - Proliferações pápulo-nodulares em “pedra da calçada”**

**Fonte:** (Laskaris, 2006)

## **2.2. Lesões da mucosa oral na Doença de Crohn**

Desde o primeiro relato em 1969, por Dudeney e Todd, que se desenvolveram diversos estudos para verificar uma relação entre a cavidade oral e a DC. A maioria dos estudos aponta uma maior ocorrência de lesões da mucosa oral nestes doentes. Crê-se que estas alterações são representativas da DC e que ocorrem mais comumente na fase ativa da doença (Scully et al., 1982) devido a uma menor secreção de IgA, o que permite uma invasão da mucosa oral por antígenos bacterianos (Basu, Asquith, Thompson, & Cooke, 1975).

Em geral, as afeções orais presentes nos doentes com DC surgem sob a forma de lesões mucocutâneas multifocais, lineares, nodulares, polipoides ou difusas, profundas e, por vezes, persistentes, nas mucosas labial e bucal (Daley & Armstrong, 2007). Apresentam uma prevalência muito variável na literatura, desde 0,5% a 80% (Scheper & Brand, 2002).

As úlceras orais têm sido descritas como uma descoberta clínica de relevo na doença inflamatória intestinal (Field & Allan, 2003; Halme et al., 1993). Surgem em cerca de 10% dos doentes com DC; são uma manifestação reativa, comumente associada a exacerbações da doença intestinal. No entanto, mostram-se indistinguíveis da estomatite aftosa idiopática (Bogenrieder, Rogler, Vogt, Landthaler, & Stolz, 2003; Lisciandrano et al., 1996; Mahadevan & Sandborn, 2001).

Na DC, a mucosa com aspeto de “pedras de calçada” devido ao edema nodular, foi já descrita como lesão patognomónica (Fatahzadeh, 2009; Grössner-Shreiber et al., 1996; Galbraith et al., 2005), no entanto em estudos mais recentes a sua incidência tem sido reduzida.

A DC associa-se igualmente a uma outra condição incomum: a granulomatose orofacial, entidade heterogénea do ponto de vista clínico, que se manifesta por edema crónico dos tecidos orais e faciais causadas pela inflamação granulomatosa. Na falta de sintomas digestivos urge excluir outras causas de granulomatose orofacial, como a sarcoidose e a infeção por micobactérias (Orchard & Allez, 2003; Rothfuss et al., 2006).

Histologicamente as lesões apresentam granulomas não caseosos subepiteliais, observando-se a presença de células epitelioides, histiócitos, linfócitos e de células gigantes multinucleadas, idênticas às encontradas ao nível intestinal (Daley & Armstrong, 2007; Fatahzadeh, 2009; Halme et al., 1993; Ojha et al., 2007; Scheper & Brand, 2002).

### **2.3. Lesões da mucosa oral na Colite Ulcerosa**

As lesões das mucosas podem surgir em qualquer região da cavidade oral, incluindo lábios, gengiva, sulco vestibular e mucosa jugal (Daley & Armstrong, 2007; Halme et al., 1993; Katz et al., 2003; Ojha et al., 2007) podendo também afetar o palato e a língua (Flemmig, Shanahan, & Miyasaki, 1991). As ulcerações aftosas correspondem a uma das manifestações orais mais comuns da CU (Leão, Hodgson, Scully, & Porter, 2004). A taxa de prevalência estimada da sua presença em doentes com DII medeia entre os 0,5% e os 20% (Halme et al., 1993).

Têm sido sugeridos diversos fatores predisponentes para o aparecimento de úlceras aftosas, podendo este tipo de manifestação oral corresponder a uma descoberta clínica de relevo no que toca à CU (Eversole, 2004; Field & Allan, 2003; Halme et al., 1993; Procaccini et al., 2007; Toche, 2007). As úlceras aftosas, a glossite, a queilite, e sobretudo, a pioestomatite vegetante são outras das manifestações habitualmente associadas (Grössner-Schreiber et al., 2006; Ojha et al., 2007; Pittock et al., 2001; Scheper & Brand, 2002).

A pioestomatite vegetante é considerada um marcador específico da CU por diversos autores. Quando encontrada sem história de DII deve encorajar a sua investigação e diagnóstico, por se tornar possível a sua presença numa forma subclínica.

Katz et al. (2003) elaboraram um estudo em que os objetivos passavam por determinar a natureza e a prevalência de lesões orais relacionados com a DII e correlacionar a sua

presença com a atividade da doença. Como resultado, constataram que os doentes com DII apresentam mais frequentemente lesões orais do que o grupo de controlo e que as lesões mais predominantes eram as úlceras aftosas com uma prevalência de 44% nos doentes com DC e de 25% nos doentes com CU.

Grössner-Schreiber et al. (2006) também estudaram a prevalência de manifestações orais em doentes com CU. Para tal, analisaram a cavidade oral numa amostra de 62 doentes (DC n=46, CU n=16) e um grupo de 59 indivíduos sistemicamente saudáveis. Os resultados obtidos revelaram um número de lesões orais superior em doentes com DII comparativamente com o grupo de controlo, revelando uma diferença estatisticamente significativa. Não foi identificada, em todo o caso, uma correlação entre o aparecimento destas manifestações orais e a fase ativa da doença intestinal.

Brito et al. (2008) procuraram verificar a frequência de lesões mucosas nos doentes com DII, onde incluíram doentes com CU, comparando-os com um grupo de controlo e aferindo também a sua relação com a fase ativa da doença intestinal. Embora o número de lesões orais fosse maior nos doentes com DII, não se encontraram diferenças significativas entre os grupos em estudo; consequentemente, também não foi verificada uma correlação entre uma maior incidência de lesões orais e a fase ativa da doença intestinal.

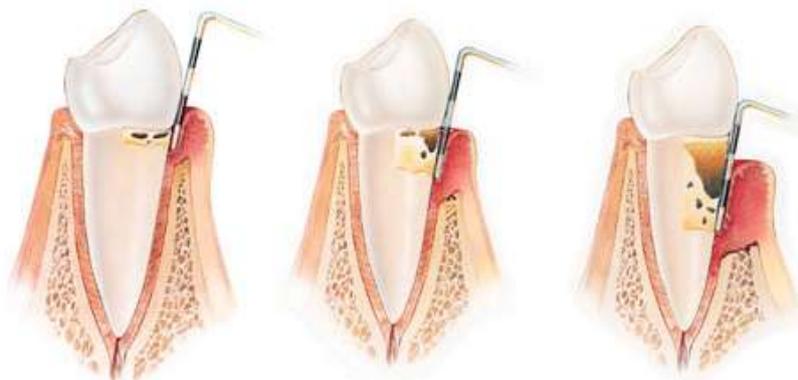
Lourenço et al. (2010) relatou seis casos de doentes com DII que apresentavam lesões da mucosa oral. Os autores concluíram que as manifestações orais da CU são pouco comuns, embora possam ser uma linha de diagnóstico da doença, uma vez que estas lesões podem surgir concomitantemente ou preceder o diagnóstico de DII.

Não há resultados consensuais relativos à prevalência de lesões das mucosas orais em doentes com Colite Ulcerosa possivelmente devido à escassez de estudos que se debrucem especificamente sobre a CU, existindo maior literatura sobre a DII em geral.

## 2.4. Descrição dos aspetos mais relevantes da Doença Periodontal

### *Definição*

A gengiva juntamente com o ligamento periodontal, o cimento e o osso alveolar constituem os tecidos de suporte denominados como periodonto e que são o alvo da destruição causada pela inflamação crónica da doença periodontal (Dahiya, Kamal, & Gupta, 2012). Esta doença resulta na formação de bolsas periodontais e numa perda de inserção (Highfield, 2009), dado que o processo inflamatório se estende aos tecidos periodontais mais profundos, causando perda de tecido conjuntivo de suporte e de osso alveolar (Lindhe et al., 2010). Casos graves podem cursar com perda de peças dentárias, desconforto, dor e alteração da função mastigatória (Boggess & Edelstein, 2006; Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005). Segundo Highfield (2009), na doença periodontal, os tecidos gengivais apresentam alterações de coloração, contorno, textura e hemorragia.



**Figura 9 - Evolução da doença periodontal**

**Fonte:** (Lindhe et al., 2010)

### *Prevalência*

Quando consideradas todas as suas formas clínicas, a doença periodontal é uma das patologias orais mais prevalentes (Albandar & Rams, 2002; Rieken & Terezhalmly, 2006).

É mais prevalente nos países em desenvolvimento, ainda que não seja mais grave ou extensa (Pihlstrom et al., 2005).

Através da realização de uma revisão sobre epidemiologia periodontal na Europa, publicada em 2002, chegou-se à conclusão de que a saúde periodontal parece estar em progressiva melhoria. Todavia, os estudos que corroboram esta afirmação ainda se mostram poucos (Sheiham & Netuveli, 2002).

Em 2008, outra revisão sobre as tendências globais da prevalência de periodontite ao longo dos últimos 30 anos apontou também para uma potencial redução da periodontite em algumas zonas da Europa. A prevalência de periodontite representa cerca de 30%, sendo que entre 10 a 15% correspondem a formas graves da doença (Boutaga, van Winkelhoff, Vandenbroucke-Grauls, & Savelkoul, 2006).

Esta prevalência tende a aumentar com a idade. Cerca de 50% da população adulta apresenta gengivite e 30%, periodontite, definida pela presença de três ou mais localizações com bolsas  $\geq$  a 4 mm. Entre 5 a 15% dos doentes com periodontite apresentam formas avançadas da doença com bolsas  $\geq$  a 6mm. Em idades mais precoces, entre os 14 e os 35 anos, verificam-se 3 a 4% de casos de periodontite agressiva (Loesche & Grossman, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), através do Índice Periodontal Comunitário, aferiu-se que, ao nível europeu, na faixa etária dos 35-44 anos, 13 a 54% dos indivíduos apresentavam bolsas periodontais com profundidades entre 3,5 a 5,5mm (Índice Periodontal Comunitário de 3). Quanto à Europa de Leste em específico, verificou-se uma percentagem de 45% desta doença, contrastando com a Europa Ocidental, com um valor de 36%. A proporção de adultos com bolsas periodontais profundas, índice periodontal 4 ( $\geq$  5,5 mm), é inferior a 10% nos países da Europa Ocidental. Já os países de leste apresentam uma prevalência de 30 a 40% deste valor (Sheiham & Netuveli, 2002).

### *Diagnóstico e Classificação*

Em Periodontologia, o estabelecimento de um diagnóstico implica uma avaliação dos dados da história clínica, do exame intraoral, do exame periodontal e dos exames complementares radiográficos (Pihlstrom et al., 2005).

A gengivite e a periodontite representam um *continuum* de uma mesma doença inflamatória. Em virtude da grande heterogeneidade no que toca a suscetibilidade individual, nem todos os indivíduos que venham a sofrer de gengivite sofrerão necessariamente de periodontite (Armitage, 1999). Isto é, apesar de a gengivite nem sempre progredir para periodontite, a periodontite é sempre precedida de gengivite com exceção da gengivite ulcerativa necrosante aguda (D F Kinane, 2001).

A gengiva saudável apresenta um aspeto pontilhado, com uma coloração rosa pálida. Esta coloração exhibe diferentes pigmentações consoante as diversas raças. A gengiva apresenta-se bem ajustada aos tecidos subjacentes e a sua margem é fina e bem adaptada às peças dentárias. Existe um sulco gengival entre a margem e a superfície dentária, que apresenta uma profundidade de entre 1-3mm. A ausência de hemorragia e a presença de um fluido intersticial, denominado fluido crevicular, representam sinais próprios da saúde periodontal (Highfield, 2009).

Clinicamente, a gengivite caracteriza-se por rubor gengival, edema, hemorragia, alteração de contorno, perda de adaptação dos tecidos às superfícies dentárias e ainda por um ligeiro aumento do fluido crevicular, sendo uma condição reversível (Page & Eke, 2007).

A periodontite é diagnosticada pela presença das mesmas alterações da gengivite como hemorragia à sondagem, supuração e um aumento do fluido crevicular e pela presença de bolsas, refletindo perda de inserção periodontal (Highfield, 2009).

A sondagem periodontal é a ferramenta primária de deteção de bolsas periodontais, medidas desde a margem gengival à base do sulco, e também da deteção da perda de inserção, medida desde a junção amelo-cementaria até à base do sulco ou bolsa periodontal. A mobilidade e migração dentária devem também ser analisadas, não para a concretização de um diagnóstico, mas porque estão normalmente relacionadas com a doença periodontal, como sintomas tardios importantes para o prognóstico e para o planeamento do tratamento. A análise radiográfica atuará como um meio secundário de diagnóstico (Highfield, 2009).

A última revisão da classificação das doenças periodontais foi feita em 1999 pela *International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions*, em

que foram realizadas alterações à classificação proposta em 1989 (Armitage, 1999; Highfield, 2009).

De um modo resumido, a classificação atual apresenta-se da seguinte forma:

- I. Doenças gengivais:
  - A. Induzidas por placa;
  - B. Não induzidas por placa.
- II. Periodontite crónica:
  - A. Localizada;
  - B. Generalizada.
- III. Periodontite agressiva:
  - A. Localizada;
  - B. Generalizada.
- IV. Periodontite como manifestação de doenças sistémicas;
- V. Doença periodontal necrosante;
- VI. Abscesso periodontal;
- VII. Periodontite associada a lesões endodônticas;
- VIII. Desenvolvimento ou deformidades adquiridas e condições.

A periodontite pode ser classificada em localizada, se menos de 30% das localizações estiverem afetadas, ou generalizada se mais de 30% das localizações forem afetadas. Com base no valor de perda de inserção, é aferido o grau de gravidade: leve (1 a 2 mm de perda de inserção), moderada (3 a 4 mm de perda de inserção) e severa (perda de inserção maior ou igual a 5mm) (Armitage, 1999; Highfield, 2009).

### *Etiologia e Patogenia*

Alguns estudos indicam que a maioria das formas de doença periodontal se desenvolvem devido a alterações da placa bacteriana, tendo como manifestação inicial a inflamação gengival que, se não for tratada, pode propagar-se para áreas mais profundas do periodonto (Lindhe et al., 2010).

Estudos iniciais apontavam para a hipótese de as doenças periodontais ocorrerem em resposta à presença de placa, com uma relação direta entre gravidade e quantidade (hipótese de placa inespecífica). Atualmente, contudo, admite-se que estas se desenvolvem devido a espécies microbianas específicas, em que a relação não se coloca na quantidade mas sim na patogenicidade (hipótese da placa específica) (Sanz, Lau, Herrera, Morillo, & Silva, 2004; Tatakis & Kumar, 2005).

A população microbiana oral comensal desempenha um papel-chave na gengivite, ao passo que os organismos exógenos ou microrganismos anaeróbios menos comuns parecem estar envolvidos na periodontite (D F Kinane, 2001).

A doença periodontal é iniciada e mantida por fatores específicos da placa subgingival. Algumas destas substâncias podem causar alterações diretas às células do hospedeiro, enquanto outros componentes microbianos se mostram passíveis de ativar o processo inflamatório, danificando de uma forma indireta o periodonto e a ecologia local (Lindhe et al., 2010).

Assim, bactérias gram-negativas e espiroquetas anaeróbias, nomeadamente: *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Bacteriodes forsythus*, juntamente com outras espécies, estendem-se apicalmente ao longo das superfícies radiculares, iniciando a formação de bolsas periodontais e a destruição tanto do osso alveolar quanto das fibras de colagénio de ligação do ligamento periodontal (Loesche & Grossman, 2001; Page & Eke, 2007).

Há uma evidência moderada de que as bactérias *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) e *Streptococcus intermedius* (*S. intermedius*) tenham também relevância etiopatogénica na doença periodontal (Sanz et al., 2004).

Em periodontites resistentes ao tratamento (periodontite refratária), é frequente a existência de quantidades elevadas de *P. intermédia* (D F Kinane, 2001; Rylev & Kilian, 2008).

Vale a pena sublinhar que muitos dos microrganismos envolvidos na doença periodontal poderão estar presentes, igualmente, em indivíduos sem doença periodontal, o que se poderá dever à imprevisibilidade da resposta do hospedeiro, ao número restrito de

bactérias presentes e à existência de diferentes serotipos da mesma bactéria, com características patogénicas também distintas (Kinane, 2000; Rylev & Kilian, 2008).

As proteases produzidas por bactérias apresentam um alto potencial patogénico por, produzirem uma elevada variedade de enzimas solúveis que digerem as proteínas do hospedeiro, entre outras moléculas, originando posteriormente nutrientes para o seu crescimento. Este tipo de enzimas também tem a capacidade de digerir colagénio, elastina, fibronectina, fibrina entre outros componentes da matriz intercelular dos tecidos epitelial e conjuntivo (Lindhe et al., 2010).

Além da capacidade de invadirem as camadas superficiais do periodonto, os efeitos patológicos bacterianos ocorrem também no tecido conjuntivo e no osso alveolar, ou seja, em locais mais profundos, verificando-se que, para lá dos efeitos diretos das bactérias ao nível do tecido periodontal, estas apresentam igualmente efeitos indiretos para a iniciação desta doença (Schenkein, 1999).

Os lipopolissacarídeos, endotoxinas de bactérias gram-negativas e proteínas produzidos por microrganismos subgingivais têm a capacidade de ativar mediadores químicos da inflamação, causando um aumento da permeabilidade vascular e estimulando, através de ações quimiotáticas, o deslocamento de células inflamatórias (Schenkein, 1999).

No hospedeiro, a presença de placa bacteriana nos tecidos gengivais promove o contacto das células do epiteliais do sulco gengival com produtos residuais e enzimas bacterianas. As células epiteliais ficam ativas, produzindo citocinas pró-inflamatórias que iniciam a resposta inflamatória levando ao desenvolvimento da gengivite clínica (Lindhe et al., 2010).

Nos estágios iniciais, os neutrófilos predominam e migram em direção ao sulco gengival, devido a um gradiente quimiotático, mediado por proteínas microbianas e fatores quimiotáticos do hospedeiro, como interleucinas (IL-8) e leucotrienos (B4). Outros componentes do sistema imunitário são atraídos para o local afetado, nomeadamente monócitos, linfócitos e macrófagos. A acumulação dos leucócitos e a sua atividade no sulco conduzem à libertação enzimas nocivas não só para os microrganismos mas também para os tecidos do hospedeiro.

O infiltrado imunológico necessita igualmente de espaço no periodonto para iniciar a sua função, levando à destruição de componentes estruturais para a criação de um espaço físico para a atuação dos leucócitos infiltrantes. À medida que as camadas

epiteliais são destruídas, ocorre um novo crescimento epitelial em direção apical, levando à formação de uma bolsa. A extensão do infiltrado conduz à reabsorção óssea, ocorrendo a formação de tecido de granulação, que é ricamente vascularizado e repleto de plasmócitos que produzem anticorpos. Se não houver um controlo, estes microrganismos continuarão a produzir material nocivo para o hospedeiro, que continuará a dar resposta a esta agressão, acarretando o aprofundamento da bolsa, a expansão do tecido de granulação, a perda óssea e do ligamento periodontal, podendo levar à perda das estruturas de suporte e à mobilidade dentária (Lindhe et al., 2010).

Durante o processo patológico, importa referenciar as ações de algumas citocinas designadamente: a IL-1, que contribui para a reabsorção óssea e conduz à produção de metaloproteinases que degradam as proteínas da matriz extra celular; a IL-6, que estimula a proliferação de células plasmáticas, anticorpos e osteoclastos que levam à destruição dos tecidos periodontais e atuam na reabsorção óssea; a IL-8, que atua como um fator quimiotático para neutrófilos, estimulando também a produção de metaloproteinases que contribuem a degradação de colagénio presente nas lesões periodontais; o TNF $\alpha$ , cuja secreção é estimulada pelos lipopolissacarídeos bacterianos, apresenta propriedades pró-inflamatórias, estimula as metaloproteinases e a reabsorção óssea, e a Prostaglandina E2 que induz a reabsorção óssea e a formação de metaloproteinases (Schenkein, 1999).

### *Terapêutica*

A prevenção das doenças periodontais alicerça-se no controlo dos seus fatores causais e de risco, nomeadamente do biofilme, com objetivo de diminuir ou parar a progressão da periodontite e evitar a mortalidade dentária (Pihlstrom et al., 2005).

A terapia inicial, ou fase higiénica, inclui medidas para controlar ou eliminar a infeção criada pela acumulação de placa bacteriana (Lindhe et al., 2010). O objetivo do tratamento é a remoção de placa bacteriana e de tártaro das superfícies coronárias e radiculares, através do desbridamento mecânico ao nível das bolsas periodontais, executados com instrumentos manuais e ultrassónicos. Esta terapia não cirúrgica combinada com a higiene oral visa diminuir a inflamação tecidual, a profundidade das bolsas, melhorando ainda a inserção clínica (Pihlstrom et al., 2005).

A correção de defeitos ao nível das restaurações e próteses dentárias, que levam a uma maior retenção de placa bacteriana, é também uma importante medida na fase terapêutica inicial. No final desta fase do tratamento, deve ser executada uma reavaliação do estado periodontal, que constituirá a base da seleção das medidas corretivas a serem aplicadas na fase de tratamento definitivo (Lindhe et al., 2010).

Na fase de terapia corretiva, a cirurgia periodontal é planeada de acordo com a extensão, profundidade das bolsas e hemorragia à sondagem, devendo ser limitada às zonas onde as lesões inflamatórias não foram solucionadas com a terapia inicial, em doentes com baixos índices de placa e gengivais (5-10%), visando diminuir as bolsas periodontais e criar um acesso correto para o desbridamento e para a higiene oral (Lindhe et al., 2010; Pihlstrom et al., 2005).

O sucesso do tratamento periodontal depende da terapia de manutenção, após o tratamento ativo. Este suporte deve ser executado em intervalos de tempo definidos individualmente, consistindo na execução de um desbridamento mecânico e num reforço das instruções de higiene oral para o controlo efetivo dos fatores causais (Lindhe et al., 2010).

## **2.5. Doença Periodontal na Doença de Crohn**

Já vários autores reportaram a associação da doença periodontal com a DII e em particular com a DC. Em 1978, Lamster e colaboradores descreveram um caso de um doente de 28 anos com DC que apresentava uma perda grave de osso alveolar e um aumento da função dos leucócitos polimorfonucleares, evidenciando a presença de doença periodontal concomitante. Outro caso referenciado em 1988 por Engel et al. descreveu a presença de periodontite agressiva numa doente diagnosticada com DC. Já em 2004, Sigusch expôs um caso de uma criança de 6 anos de idade com um diagnóstico de periodontite agressiva localizada. Três meses após o início das manifestações periodontais, a criança desenvolveu inúmeros sintomas intestinais, como diarreia, dor abdominal e perda de peso, sendo sido confirmado o diagnóstico de DC, o que reforça a possibilidade de as manifestações periodontais poderem preceder o aparecimento dos sintomas da doença intestinal (J Bevenius, 1988; Scheper & Brand, 2002; Sigusch, 2004; Van Dyke et al., 1986).

Flemmig et al. (1991), num estudo transversal, verificaram uma maior prevalência para a doença periodontal moderada mas uma menor suscetibilidade para a doença periodontal severa.

Meurman et al. (1994), num estudo que procurava investigar a saúde periodontal nas fases de atividade e de remissão da DII constatou um aumento significativo do índice gengival na fase ativa da doença.

Em 2008, Brito et al. compararam doentes com DII e indivíduos saudáveis verificaram que a prevalência de periodontite nos doentes com DC era significativamente superior quando comparada com o grupo de controlo.

Mais recentemente, em 2011, Figueredo et al. realizaram um estudo cujo objetivo passava por caracterizar o padrão de expressão de certas citocinas no fluido crevicular e no soro de doentes com DC e doença periodontal não tratada. Concluíram que os padrões de citocinas expressos no fluido crevicular de doentes com DC e indivíduos sistemicamente saudáveis mas com periodontite crónica não tratada eram semelhantes. Esta conclusão pode indicar que a influência da DII na expressão das citocinas é diminuta. Verificou-se, contudo, uma concentração superior de IL18 nos doentes com DC que poderia influenciar a estimulação de linfócitos T, a proliferação de fibroblastos, além de promover a formação de osteoclastos com conseqüente reabsorção óssea.

Apesar de não existir um consenso entre os resultados destes estudos, a maioria revela uma associação positiva entre a doença periodontal e a DII.

## **2.6. Doença periodontal na Colite Ulcerosa**

Na literatura, existem alguns estudos e relatos de casos individuais que evidenciam uma relação positiva entre a CU e a doença periodontal. Apesar de não existir um consenso integral entre os resultados destes estudos, muitas das suas conclusões indicam que a periodontite poderá estar associada à DII.

Entre os estudos que propuseram uma maior suscetibilidade para a doença periodontal em doentes com CU está o estudo de Van Dyke et al. (1986). Neste estudo os exames microbiológicos periodontais de doentes com CU revelou uma microbiota singular

composta predominantemente por gram-negativos consistentes com o género *Wolinella*. Os dados sugerem que estes microrganismos incomuns colonizadores da cavidade oral destes doentes possam potencialmente desempenhar um papel na patogénese da doença periodontal, como agentes infecciosos ou modificadores da resposta do hospedeiro

Tanto a periodontite como CU são doenças multifatoriais, resultando de uma resposta imune aberrante num hospedeiro suscetível, podendo também ser influenciadas por fatores ambientais (Bouma & Strober, 2003; Denis F Kinane & Bartold, 2007; MacDonald, Monteleone, & Pender, 2000). Uma vez que os mediadores-chave envolvidos na lesão tecidual de ambas as doenças são comuns (Kinane & Bartold, 2007), a hipótese de que os doentes com CU estejam mais suscetíveis à periodontite, parece ter suporte. No entanto, como a CU e a DC se revestem de características marcadamente diferentes, a informação torna-se pouco consistente quando ambas as doenças são analisadas em conjunto, como DII. Deveria a CU, que apresenta uma maior escassez de estudos relativamente à DC, vir a ser avaliada separadamente.

## **2.7. Descrição dos aspetos mais relevantes da Cárie Dentária**

### *Definição*

A cárie dentária caracteriza-se pelo aparecimento de uma destruição localizada do tecido dentário duro, devido à ação de produtos ácidos provenientes da fermentação bacteriana de hidratos de carbono oriundos da dieta. Esta é uma doença multifatorial que se inicia com alterações microbiológicas ao nível do biofilme, que provocam desmineralização, sendo também afetada pelo fluido e composição salivar, exposição a compostos fluoretados, consumo de açúcares na dieta e pela higiene oral. É uma doença crónica, de progressão lenta na maioria da população, que pode afetar a coroa e a raiz das peças dentárias decíduas e permanentes. Ao nível dentário, pode prejudicar o esmalte, iniciando-se com as lesões designadas de “*white spots*” que podem progredir atingindo a dentina, podendo também afetar o cimento radicular (Bezerra & Toledo, 1999; Featherstone, 2000; Fejerskov & Kidd, 2008; Gibbons & van Houte, 1975; Pitts, 2004; Selwitz, Ismail, & Pitts, 2007).

### *Prevalência*

A cárie dentária corresponde, muito provavelmente, à doença mais frequente no ser humano, razão pela qual constitui um importante problema de saúde pública (A. G. Pereira, 2009).

Nas últimas décadas, tem-se verificado uma diminuição da prevalência e gravidade da cárie dentária nos países desenvolvidos (Selwitz et al., 2007). A causa exata deste declínio ainda não é totalmente conhecida, contudo a fluoretação da água de abastecimento público e a introdução de flúor na maioria dos dentífricos são possíveis motivos para esta diminuição (Roberson, Heymann, & Smift, 2006).

Existem grupos que apresentam um alto risco para o desenvolvimento de cárie, como indivíduos economicamente desfavorecidos, minorias étnicas e doentes imunocomprometidos (Selwitz, 2007). Também foi verificado que o ritmo de progressão desta doença diminui com a idade (Selwitz et al., 2007).

De acordo com Bravo-Pérez et al. (2014), em Portugal, a prevalência de cárie na dentição permanente diferia de acordo com a faixa etária. Verificou-se que o índice CPOD para a faixa etária dos 12 anos era de 1,48; de 11,03 para indivíduos com idades entre 35 e os 44 anos de idade e, finalmente, para a faixa etária dos 60 anos ou mais o valor era de 25,6.

### *Diagnóstico e Classificação*

Para o diagnóstico da cárie dentária, o método visual e táctil é o mais comumente utilizado, devendo ser executado utilizando uma boa iluminação, com os dentes limpos e secos (Fejerskov & Kidd, 2008).

Este método centra-se nas características de superfície da lesão, nomeadamente na textura e na integridade da superfície (Quadro 4), sendo esta última expressa pela presença ou ausência de cavitações ou microcavitações na superfície dentária (Fejerskov & Kidd, 2008).

**Quadro 4 - Parâmetros de classificação da cárie dentária**

Parâmetro	Atividade	Lesões não cavitadas	Lesões cavitadas
Características de superfície	Ativa	Superfície baça e irregular à sondagem	Cavidade com exposição de dentina de consistência mole
	Inativa	Superfície polida e lisa à sondagem	Cavidade com exposição de dentina, dura à sondagem
Cor	Ativa	Esbranquiçada a castanha-clara	Coloração que varia de amarelada para acastanhada ou preta
	Inativa	Esbranquiçada a castanha/preta	
Limite da lesão	Ativa	Nitidamente demarcado, correspondendo à zona de retenção da placa	Bem demarcados
	Inativa	Bem demarcado, ou com bordos difusos	Sem demarcação das margens
Características histopatológicas		Sem perda de superfície dentária	Desmineralização com perda da superfície dentária; colapso da camada de esmalte com possibilidade de invasão da dentina

Fonte: (Nyvad, Machiulskiene, & Baelum, 1999)

A utilização de métodos radiográficos, nomeadamente *bitewings*, corresponde a outro meio para a deteção de cáries. Este exame radiológico é utilizado para a deteção de cáries de difícil visualização, pelo método visual e táctil, nomeadamente entre dentes adjacentes, auxiliando também na estimativa da sua profundidade e na verificação da proximidade da polpa. Outra vantagem destas radiografias é a possibilidade de permitirem a sua comparação em diferentes alturas, verificando a progressão ou estabilização da lesão (Fejerskov & Kidd, 2008).

Convém salientar, contudo, que este meio de diagnóstico também apresenta limitações na deteção de lesões iniciais de esmalte, subestimando muitas vezes a profundidade das lesões (Fejerskov & Kidd, 2008).

A classificação da cárie dentária deve refletir a melhor opção de tratamento para os diferentes estágios da lesão, como se pode observar na árvore de tomada de decisão da

cárie dentária (Figura 10), que tem como fator-chave para o processo de decisão a avaliação da atividade (Fejerskov & Kidd, 2008).

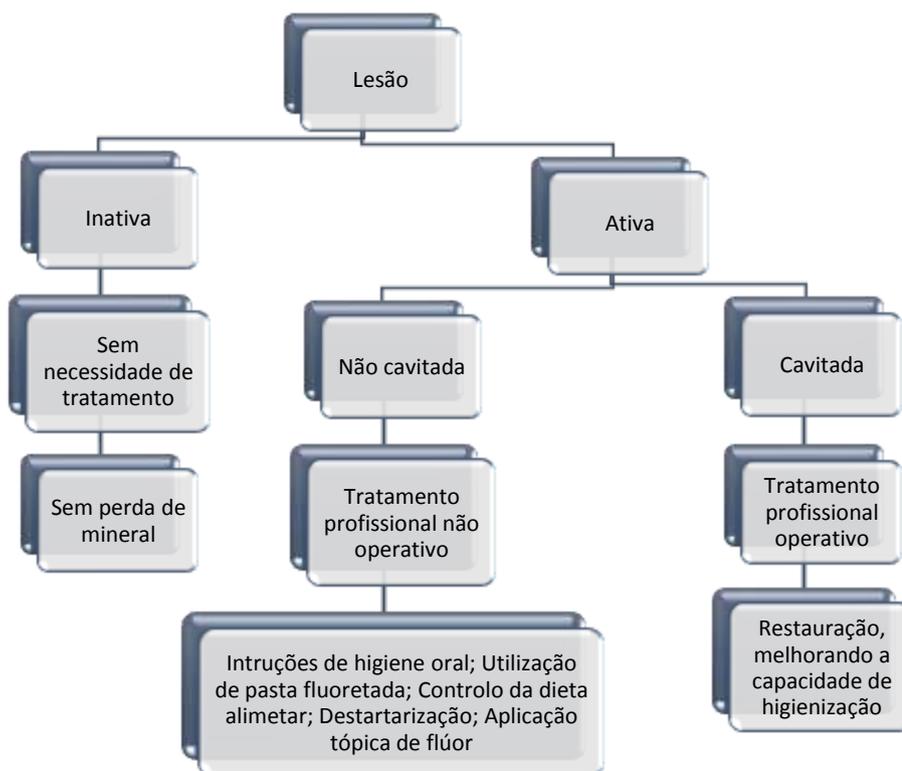


Figura 10 - Árvore de tomada de decisão da cárie dentária

Fonte: (Fejerskov & Kidd, 2008)

### *Etiologia e Patogenia*

Estudos recentes evidenciaram que a bactéria anteriormente designada de *Streptococcus mutans* representa, na realidade, um conjunto de sete espécies diferentes, sendo por isso referenciada como *mutans streptococci* (MS). Este grupo é considerado o principal agente etiológico da cárie dentária (Balakrishnan, Simmonds, & Tagg, 2000).

Os MS apresentam propriedades que os tornam predominantes na indução da cárie dentária comparativamente com os restantes componentes da placa bacteriana. Estas características incluem a capacidade de sintetizarem polissacáridos extracelulares e intracelulares; capacidades acidogénicas pois produzem ácidos; são ainda bactérias acidúricas, uma vez que têm a habilidade de sobreviver em meio ácido (Balakrishnan et al., 2000).

A adesão destes microrganismos à superfície dentária é um processo que ocorre em duas fases. A ligação inicial é reversível e mediada por estruturas de superfície das próprias bactérias. Esta ligação é seguida pela formação de uma ligação irreversível, dependente da sacarose. Assim, na presença de sacarose, os MS sintetizam moléculas de poliglicose, designadas de glucanos, que permitem a sua adesão às superfícies. Alguns estudos revelaram que a molécula hidro-insolúvel de glucano constitui um importante fator de virulência (Balakrishnan et al., 2000; A. Pereira, Neves, & Trindade, 2010; Takahashi & Nyvad, 2008).

Relativamente à sua capacidade acidogénica, os MS fermentam vários açúcares para a produção de ácidos orgânicos fracos, como os ácidos láctico, acético, fórmico e propiónico. Contudo, o ácido láctico é o mais importante na etiologia da cárie dentária, por ser o mais forte (Balakishnan et al., 2000).

A produção de ácido láctico conduz a uma diminuição do pH, que, se atingir valores críticos abaixo de 5, pode desencadear a desmineralização da superfície dentária (Balakishnan et al., 2000).

Durante o processo de desmineralização, a perda de minerais como o cálcio e o fosfato pode incitar a formação de cavitações, que, por sua vez, levam à formação nichos ecológicos que permitem uma colonização progressiva e adaptação da placa e dos seus organismos que reduzem o pH (Selwitz et al., 2007).

Estes ácidos podem ser, contudo, neutralizados pela ação tampão da saliva, nomeadamente pelo sistema dos bicarbonatos e péptidos salinos, conduzindo a processos de remineralização (Balakishnan et al., 2000). Importa salientar a atuação do ião flúor que catalisa a difusão dos iões cálcio e fosfato para a superfície dentária, revertendo o processo de desmineralização. As áreas de remineralização apresentam maior concentração do ião flúor e menor porosidade da superfície de esmalte, comparativamente com a superfície original, apresentando uma estrutura cristalina mais resistente ao ataque ácido, composta por fluorapatite (Selwitz et al., 2007).

O mecanismo inerente ao processo cariogénico traduz-se similar para todos os tipos de lesões de cárie e o seu desenvolvimento ou reversão depende do equilíbrio entre a desmineralização e a remineralização das superfícies dentárias (Selwitz et al., 2007).

Todavia, se a exposição a açúcares for frequente, a desmineralização dentária sobrepõe-se à remineralização, levando à ocorrência de cavitações (Balakishnan et al., 2000).

Deste modo, o desenvolvimento das lesões de cárie assenta sobre um processo dinâmico, onde se vão alternando períodos de progressão e regressão. A progressão da lesão pode ser detida em qualquer altura, até em etapas em que já existe cavitação – isto na presença de fatores ambientais propícios (nomeadamente um bom controlo do biofilme) e da exposição tópica ao ião flúor (Takahashi & Nyvad, 2008).

Sempre que se verifique uma perda de material mineral no esmalte, a sua superfície fica fragilizada, podendo quebrar-se por lesões mecânicas que ocorrem durante a mastigação. Quando a superfície dentinária fica exposta, a microbiota pode invadir os túbulos dentinários, desembocando numa decomposição da face superficial da dentina (Fejerskov & Kidd, 2008).

O envolvimento da dentina é assumido com um estado de progressão da cárie dentária que requer um tratamento operativo (Fejerskov & Kidd, 2008).

### *Terapêutica*

Atualmente preconiza-se uma maior prevenção e preservação dos tecidos dentários, uma vez que a sua remoção excessiva também pode ser prejudicial (Selwitz et al., 2007).

A prevenção da cárie dentária tem sido amplamente advogada para a concretização de um controlo eficiente e menos invasivo desta doença. Os métodos de tratamento preventivos apresentam como objetivos a diminuição da desmineralização dentária causada pela ação das bactérias cariogénicas, preconizando uma limitação do crescimento e desenvolvimento das bactérias do biofilme e um aumento da resistência das superfícies dentárias à desmineralização (Roberson et al., 2006).

Existem inúmeros métodos designados de não operativos para o tratamento e a prevenção da cárie dentária, tais como a higiene oral, a utilização de agentes antimicrobianos, o uso de substâncias fluoretadas tópicas e sistémicas, o controlo e modificação da dieta (eliminando o consumo de sacarose entre refeições e promovendo a sua substituição por adoçantes não cariogénicos como o xilitol) e a estimulação da produção salivar (Roberson et al., 2006; Fejerskov & Kidd, 2008).

Os métodos operativos, como o tratamento restaurador, estão indicados quando a destruição do tecido dentário se encontra numa forma avançada; se existe sensibilidade

dentária ao calor, ao frio e a substâncias doces; quando o tecido pulpar está em perigo devido à progressão da lesão; se a função mastigatória está alterada devido à presença de uma lesão cáriosa; por razões estéticas e, essencialmente, para o controlo da progressão da cárie, possibilitando um correto controlo de placa (Fejerskov & Kidd, 2008).

Práticas de dentisteria minimamente invasiva através de técnicas que promovam a menor destruição de tecido dentário têm sido advogadas ao longo dos últimos anos (Selwitz et al., 2007).

## **2.8.Cárie dentária na Doença de Crohn**

Alguns estudos tentaram verificar uma relação entre a cárie dentária e a doença de Crohn, evidenciando uma maior frequência nestes doentes. Em 1984 Rooney e a sua equipa procuraram aferir se as patologias dos tecidos duros orais, nomeadamente a cárie dentária, se associavam à DC. Os resultados revelaram que o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) era mais elevado no grupo de indivíduos com DC – uma diferença estatisticamente significativa. Isto foi justificado a partir da influência de alterações metabólicas causadas pela DC e de causas externas relacionadas com a dieta, uma vez que os doentes com DC apresentavam um elevado consumo de açúcar refinado, propício para o estabelecimento de cárie.

Quatro anos depois Bevenius, (1988) também avaliou o risco de cárie dentária em doentes com DC. Como resultado, verificou que o valor do índice CPOD nos doentes era superior ao do grupo de controlo tendo sido o risco de cárie avaliado de alto a muito alto em 11 doentes. Registou-se uma tendência para que os doentes com maior duração da doença apresentassem um maior risco de desenvolvimento de cárie dentária. Sundh & Emilson, (1989) efetuaram um estudo de três anos, no qual monitorizaram uma amostra de 21 doentes com DC previamente sujeitos a pelo menos uma recessão intestinal. Verificou-se que o grupo de doentes com DC apresentou um aumento significativo de prevalência de cárie dentária, tendo sido observada uma média de 4,1 novas cáries, espelhando uma maior atividade desta doença.

Em 1993, Halme et al. demonstraram uma maior frequência de dentes cariados nos doentes com DC não tendo havido diferenças entre os indivíduos em fase ativa e em remissão.

Em 1994, Meurman, Halme, Laine, von Smitten, & Lindqvist também pesquisaram a prevalência de cárie dentária comparando doentes com a DC ativa e inativa. Os resultados demonstraram não existir uma diferença significativa entre os dois grupos de doentes observados. Verificou-se, contudo, maior quantidade de bactérias cariogênicas nos doentes com doença ativa.

No ano de 2002, Scheper e Brand corroboraram a existência de um aumento da prevalência de cárie em doentes com DC, sugerindo que algumas das causas para este acontecimento passariam pela ocorrência de má absorção de cálcio; o aumento do consumo de açúcares; a presença de um elevado número de *Streptococcus* e *Lactobacillus* e a negligência na higiene oral durante fase ativa desta doença.

Em 2008, Brito et al. também observaram uma maior prevalência de cárie dentária nos doentes com DC comparativamente a um grupo de controle.

Analisando os estudos descritos, verifica-se que se reúnem conclusões semelhantes, relativas à maior prevalência e risco de cárie dentária em doentes com DII. Estas constatações foram justificadas de diversas formas, contudo, a dieta rica em açúcares correspondeu ao fator causal mais apontado para este fenómeno.

## **2.9. Cárie dentária na Colite Ulcerosa**

Alguns estudos tentaram aferir uma possível relação entre a cárie e a CU, evidenciando uma maior incidência nestes doentes. Para a explicação desta ocorrência foi sugerida a intervenção de fatores relacionados com a doença intestinal, nomeadamente deficiências nutricionais, aumento do consumo de açúcar, a má absorção de nutrientes, as alterações salivares e as modificações na microbiologia oral (Scheper & Brand, 2002).

Brito et al., (2008) realizaram o estudo mais abrangente onde tentaram averiguar a prevalência de cárie dentária na CU, utilizando o índice CPOD. Os resultados revelaram maior prevalência de cárie dentária nos doentes com CU, tendo sido a dieta apontada como a causa primária para esta diferença.

## **2.10. Descrição da Sintomatologia Oral mais frequente na DII**

### *Xerostomia*

Xerostomia é a sensação de boca seca causada por um fluxo reduzido ou ausência de saliva. Esta condição pode resultar em desconforto, interferir com a deglutição, com o uso de próteses, causar halitose e/ou prejudicar a higiene oral. A longo prazo a xerostomia pode levar ao aumento da incidência de cárie e doença periodontal (Regezi et al., 2003).

### *Halitose*

A halitose é uma condição caracterizada por um odor desagradável frequente ou persistente do hálito. Bactérias causadoras podem estar presentes nas áreas de doença periodontal, em bolsas periodontais profundas ao redor dos dentes. Em doentes com tecido periodontal saudável, estas bactérias tendem a proliferar na região dorsal posterior da língua (Murchison, 2014).

### *Disfagia*

A disfagia é a dificuldade em deglutir. Esta condição resulta de transporte impedido ou dificultado de líquidos, sólidos ou ambos, da faringe ao estômago (Liberto et al., 2006).

### *Regurgitação*

Refluxo de conteúdo do estômago para a cavidade oral, podendo causar dor e sensação de ardor (Dansinger, 2014).

### *Sabor Ácido*

Sabor ácido é uma condição caracterizada pela permanência de um sabor acídico no paladar, não atribuível aos hábitos alimentares (Dansinger, 2014).

### *Disgêusia*

Disgêusia é uma condição caracterizada por alteração do sentido do paladar. Pode surgir como manifestação de várias patologias (Regezi et al., 2003).

## **2.11. Sintomatologia Oral na Doença Inflamatória Intestinal**

Ao contrário das manifestações orais previamente revistas os sintomas orais e a sua relação com a DII foi pouco abordada pela literatura existente.

Katz et al. (2003) elaboraram um estudo cujos objetivos passavam pela determinação da natureza e a prevalência de sinais e sintomas orais relacionados com a DII, comparando-os com um grupo de controlo, e por correlacionar a presença destas manifestações com a atividade da doença.

A amostra era composta por 54 doentes diagnosticados com DII e por um grupo de 42 indivíduos saudáveis. Ambos os grupos foram sujeitos a um questionário para a avaliação da presença de sintomas como disfagia, sensação de queimadura, halitose, sensação de boca seca, sabor ácido, náuseas e vômitos. A atividade da DC e da CU foi também avaliada clinicamente (Katz et al., 2003). Os doentes com DII apresentaram mais frequentemente manifestações orais do que o grupo de controlo. Foram identificados com significância estatística a presença de náuseas (50%) nos doentes com DC e halitose (50%) nos doentes que sofriam de CU, existindo, para ambas as doenças, uma tendência estatística para a presença de boca seca, disfagia e vômito.

Apesar de as manifestações orais terem uma frequência superior nos doentes em fase ativa comparativamente com os doentes em fase de remissão e com o grupo de controlo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Katz et al., 2003).

Mais recentemente, (Elahi et al., 2012), num estudo que pretendeu documentar as manifestações orais em doentes com CU chegou à conclusão que vários sintomas se podiam associar de forma estatisticamente significativa à doença. A halitose, o sabor ácido e a xerostomia foram os mais relevantes.

## **CAPÍTULO II - OBJETIVOS**



## **Objetivo Geral:**

Este estudo prospetivo observacional e analítico tem como objetivo primário identificar as alterações na cavidade oral presentes numa amostragem de 113 doentes diagnosticados com DII e clinicamente controlados, da área metropolitana de Lisboa em comparação com um grupo de 58 controlos saudáveis.

## **Objetivos Específicos:**

1. Identificar e descrever a relação entre a presença das lesões da mucosa oral pesquisadas e a DII:

1.1 Averiguar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DII e o grupo de controlo, tendo em conta a presença das lesões da mucosa oral pesquisadas.

1.2 Verificar se existem diferenças estatisticamente significativas na presença das lesões da mucosa oral pesquisadas, tendo em conta a presença ou ausência de atividade da DII.

1.3 Aferir diferenças estatisticamente significativas na presença das lesões da mucosa oral pesquisadas entre os doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa.

2. Identificar e descrever a relação entre a severidade doença periodontal, avaliada pelo Índice Periodontal Comunitário (IPC) e a DII:

2.1 Averiguar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DII e o grupo de controlo, tendo em conta os valores do IPC

2.2 Verificar se existem diferenças estatisticamente significativas nos valores do IPC, tendo em conta a presença ou ausência de atividade da DII.

2.3 Aferir diferenças estatisticamente significativas nos valores IPC entre os doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa.

3. Identificar e descrever a relação entre a cárie dentária, avaliada pelo Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) e a DII:

3.1 Averiguar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DII e o grupo de controlo, tendo em conta os valores do índice CPOD.

3.2 Verificar se existem diferenças estatisticamente significativas nos valores do índice CPOD, tendo em conta a presença ou ausência de atividade da DII.

3.3 Aferir diferenças estatisticamente significativas nos valores do índice CPOD entre os doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa.

4. Identificar e descrever a relação entre a sintomatologia oral pesquisada e a DII:

4.1 Averiguar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DII e o grupo de controlo, tendo em conta a presença de sintomatologia oral pesquisada.

4.2 Verificar se existem diferenças estatisticamente significativas para a presença de sintomatologia oral pesquisada, tendo em conta a presença ou ausência de atividade da DII.

4.3 Aferir diferenças estatisticamente significativas na presença de sintomatologia oral pesquisada entre os doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa.

5. Verificar se a terapêutica farmacológica administrada a estes doentes pode ser um fator modificador das alterações da cavidade oral na DII.

6. Verificar se o tabaco pode ser um fator modificador das alterações da cavidade oral na DII.

7. Verificar se a duração clínica da DII pode ser um fator modificador das alterações da cavidade oral.

### **Hipóteses:**

H1 - Verifica que existe relação entre as alterações da cavidade oral pesquisadas e a DII

H0 - Verifica que não existe relação entre as alterações da cavidade oral pesquisadas e a DII

## **CAPÍTULO III - MATERIAIS E MÉTODOS**



## 1. Tipo de Estudo

Neste estudo prospetivo, observacional e analítico foi realizada a anamnese e o exame clínico numa amostra de doentes com diagnóstico claro de DII, que frequentam periodicamente as Consultas Externas de Gastrenterologia Geral e de Doença Inflamatória do Hospital Garcia de Orta (HGO) sob a direção do Dr. João Freitas.

## 2. Amostra

A amostragem foi de conveniência, sendo o grupo de estudo constituído por 113 doentes que aceitaram voluntariamente participar neste estudo. O grupo de controlo foi constituído por 58 indivíduos saudáveis, acompanhantes dos doentes do grupo de estudo, perfazendo um total de 171 indivíduos adultos de ambos os géneros com idades de 19 a 81 anos ( Quadro 5).

Quadro 5 - População da amostra

Amostra	N.º de indivíduos
Grupo de estudo	113
Grupo de controlo	58

## 3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico confirmado de doença de Crohn ou colite ulcerosa;
- Portador de dentição permanente, desprezando-se a presença ou ausência dos terceiros molares;
- Estar de acordo com o protocolo clínico e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão:

- Doentes com idades inferiores a dezoito anos;
- Grávidas;
- Doentes totalmente edêntulos;
- Doentes com necessidade de efetuar profilaxia para a endocardite bacteriana;
- Doentes sem diagnóstico claro da sua DII;
- Doentes portadores de outras patologias sistémicas suscetíveis de alterar os dados analisados e descritos na metodologia.
- Doentes sujeitos a terapêuticas farmacológicas passíveis de alterar os dados analisados.

A verificação do cumprimento dos critérios de inclusão/exclusão de cada doente foi efetuada antes do início do exame clínico e confirmada por consulta dos processos clínicos.

Dos 183 indivíduos observados 12 foram rejeitados por não satisfazerem os critérios de inclusão previamente estabelecidos, perfazendo um total de 171 indivíduos elegíveis para o estudo

#### **4. Procedimentos Legais e Éticos**

O estudo foi previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética do HGO (Anexo I).

Todos os participantes foram elucidados do carácter científico da participação neste estudo através de um texto informativo (Anexo II) e de explicações presenciais.

Foi solicitada a assinatura de um consentimento informado (Anexo III) antes da entrevista e exame clínico oral, de acordo com os princípios da “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial, sendo garantida a confidencialidade de todos os dados. Elaborou-se uma base de dados com as informações relevantes para o estudo não contendo dados suscetíveis de revelar a identidade dos participantes.

Para a concretização deste estudo realizou-se uma ficha clínica onde todos os dados recolhidos da entrevista e do exame clínico foram registados (Anexo IV).

A validação do conteúdo da ficha clínica foi previamente realizada por um painel de 8 membros que classificou cada um dos campos (Anexo V). Foi calculado o *Content Validity Ratio* (Lawshe, 1975) e todos os itens foram considerados essenciais.

Para garantir o anonimato da informação recolhida não foi colocado o nome ou qualquer outra forma de identificação dos participantes na ficha clínica.

## **5. Fase Pré-experimental**

Com o objetivo de avaliar a viabilidade dos instrumentos desta pesquisa antes da sua implementação, foi realizado um estudo piloto com uma amostra de 30 doentes com DII.

A recolha de dados decorreu entre Março e Novembro de 2011.

Este estudo, em pequena escala, permitiu calibrar os procedimentos previstos na metodologia e identificar alguns pontos fracos que foram resolvidos antes da fase de investigação.

Os resultados deste estudo piloto foram publicados (Laranjeira, 2015) e os dados recolhidos não fazem parte deste estudo.

## **6. Fase Experimental**

A recolha de dados decorreu entre janeiro de 2012 e janeiro de 2013 nas Consultas Externas de Gastrenterologia Geral e Doença Inflamatória do Hospital Garcia de Orta, onde todos os doentes observados eram acompanhados devido à sua doença inflamatória intestinal. Esta fase seguiu o protocolo previamente padronizado e aplicado a todos os doentes observados.

A recolha iniciava-se pela apresentação do estudo aos participantes através do texto informativo (Anexo II) sendo posteriormente entregue o consentimento informado

(Anexo III) para a obtenção das autorizações e consequente integração no estudo. Seguiu-se a entrevista clínica, a recolha de dados constantes do processo clínico e o exame clínico da cavidade oral.

A equipa que procedeu à recolha de dados foi composta por um examinador e um elemento que anotava os dados em simultaneidade. A observação clínica foi efetuada por um só examinador para eliminar diferenças protocolares e preservar a concordância dos resultados.

Durante o exame da cavidade oral o doente encontrava-se em decúbito dorsal numa marquesa de observação, enquanto o examinador procedia à observação clínica junto à cabeceira.

Foi realizada uma calibração intra-examinador com a repetição das mesmas medições com um intervalo não inferior a 2 horas, em 10 indivíduos, com diferenças de resultados inferiores a 10%.



**Figura 11 - Kit de observação utilizado**

**Fonte:** (Imagem do autor)

A observação da cavidade oral iniciava-se pela deteção da presença de lesões de cárie, de dentes ausentes e de dentes obturados. Esta foi executada, utilizando uma sonda curva e um espelho intraoral (Fig.10), em todos os quadrantes e com anotação em simultâneo. Os dados obtidos foram utilizados na avaliação do índice CPOD.

De seguida o examinador pesquisava a presença de placa bacteriana nas superfícies dentárias. Com o auxílio de uma sonda periodontal graduada e um comprimido revelador de placa Red-Cote<sup>®</sup> da GUM<sup>®</sup> (Fig. 11) utilizando os critérios do IHOS (J. C. Green & Vermillion, 1964).



**Figura 12 - Comprimidos reveladores de placa**

**Fonte:** (Imagem do autor)

Para a avaliação periodontal, com o auxílio de uma sonda periodontal graduada, mediu-se a profundidade de sondagem desde a margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa periodontal. Esta medição foi executada em seis localizações dos dentes índices de Ramfjord, para posterior processamento dos valores obtidos de acordo com o Índice Periodontal Comunitário (IPC) (Cutress, Ainamo, & Sardo-Infirri, 1987).

A observação da cavidade oral terminava com a observação das mucosas orais. Esta observação iniciava-se pelo vermelhão labial superior e inferior, de seguida era observada a mucosa labial superior e inferior, seguindo-se a mucosa jugal, a mucosa vestibular, a gengiva e o palato, finalizando ao nível da língua.

Foram ainda registados dados relativos à presença ou não de próteses dentárias removíveis.

O tempo de observação médio de cada doente foi de 25 minutos.

Os dentes 18, 28, 38, 48 foram excluídos da observação clínica.

Após a observação foram fornecidas a cada participante instruções de higiene oral e a possibilidade de serem acompanhados na consulta de Medicina Oral da Doença Sistémica, da Clínica Universitária Egas Moniz, coordenada pelo autor.

## 7. Variáveis em Estudo

**Idade** – para facilidade de tratamento dos dados, as idades foram divididas em 4 intervalos: dos 18 aos 29; dos 30 aos 49; dos 50 aos 64; e mais de 65.

**Género** – divide-se em *feminino* e *masculino*, sendo atribuída uma designação numérica para tratamento estatístico.

**Raça** – (*caucasiana, negra, ou outra*), tendo sido atribuída uma designação numérica para tratamento estatístico.

**Grupo** – divide-se em *estudo* e *controlo*, sendo atribuída uma designação numérica para tratamento estatístico;

**Diagnóstico** – divide-se em *colite ulcerosa* e *doença de Crohn*, sendo atribuída uma designação numérica para tratamento estatístico. O estabelecimento do diagnóstico foi feito por consulta dos processos clínicos dos doentes. Foram excluídos doentes com outros tipos de DII.

O *diagnóstico* não fez parte dos parâmetros estudados no grupo de controlo.

**Atividade da DII** – dividiu-se em “*fase ativa*” e “*fase remissiva*”. A avaliação da atividade da doença foi previamente realizada pela equipa de gastroenterologia do HGO de acordo com os respetivos índices.

Para avaliar a atividade da doença de Crohn foi utilizado o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) e considerada *fase remissiva* sempre que o resultado foi inferior a 5 (Harvey & Bradshaw, 1980)

Relativamente à colite ulcerosa, foi utilizado o índice de atividade de Montreal (Silverberg et al., 2005) que integra uma escala clínico-laboratorial. Foi considerada *fase remissiva* para *scores* de S0 (Satsangi et al., 2006).

**Duração Clínica da DII** – Foi determinada em número de meses e agrupada em intervalos para facilidade do tratamento dos dados.

**Terapêutica Farmacológica da DII** – dividiu-se em *salicilatos*, *corticosteroides*, *imunossupressores*, *terapêutica biológica com anticorpos monoclonais* e *não medicados*, tendo sido atribuída uma designação numérica para tratamento estatístico.

Nos doentes medicados com mais que um fármaco considerou-se apenas o medicamento que mais influencia a evolução da doença. Por ordem crescente: *salicilatos*, *corticosteroides*, *imunossupressores* e *terapêutica biológica*.

**Hábitos Tabágicos** – dividiram-se participantes em “*fumador*” e “*não fumador*”; consideraram-se fumadores os indivíduos que reportaram qualquer hábito tabágico independentemente da frequência. Os ex-fumadores foram considerados como não-fumadores.

**Número de Escovagens diárias** – dividiram-se os participantes em 5 grupos consoante as diferentes frequências de escovagem ( zero, uma, duas, três e quatro ou mais) , foi atribuída uma designação numérica a cada um deles para tratamento estatístico.

**Uso de Fio dentário/outro** – foi questionado o uso de auxiliares de limpeza interdentária. Foram considerados dois grupos consoante a sua utilização diária: “*Sim*” ou “*Não*”.

**Uso de colutórios** – foi verificada a utilização deste tipo de auxiliar químico de higiene oral. Foram considerados dois grupos consoante a sua utilização diária: “*Sim*” ou “*Não*”.

**Portador de próteses removíveis** – dividiram-se em “*portador*” e “*não portador*”, sendo atribuída uma designação numérica a cada um deles para tratamento estatístico. Não foi feita distinção entre próteses acrílicas e esqueléticas.

**Outras doenças ou medicação concomitantes** – pode constituir critério de exclusão.

**Sintomatologia Oral** – Foi inquirida a presença dos seguintes sintomas: xerostomia, halitose, disfagia, regurgitação, sabor ácido e disgêusia.

**Lesões da Mucosa Oral** – As mucosas orais foram examinadas, as lesões detetadas foram interpretadas e registadas na ficha clínica.

**Índice CPOD** - Este índice é relativo a dentes cariados, perdidos e obturados devido a lesões de cárie na dentição permanente (definitiva) com uma escala de 0 a 32, sendo utilizado para determinação da história presente e passada de cárie dentária (OMS, 1997).

$$\text{CPOD} = \text{n}^\circ \text{ dentes cariados} + \text{n}^\circ \text{ dentes perdidos} + \text{n}^\circ \text{ dentes obturados}$$

Os resultados agruparam-se em 3 intervalos que compreendiam diferentes valores de CPOD, sendo atribuída uma designação numérica a cada um deles para tratamento estatístico:

- (1-4) baixa atividade de cárie
- (5-11) alta atividade de cárie
- (mais de 12) extrema atividade de cárie

**Índice de Higiene Oral Simplificado** – O índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS) é utilizado para determinação de presença de placa bacteriana nas superfícies coronárias. Para determinar o IHOS são observados apenas 6 dentes: Primeiros molares superiores; incisivo central superior direito; primeiros molares inferiores e incisivo central inferior esquerdo. Na ausência dos primeiros molares, estes são substituídos pelos segundos molares, e dos incisivos pelos mesmos dentes do lado oposto.

A observação foi efetuada nas faces vestibulares dos dois 1<sup>os</sup> molares superiores (16V; 26V), as faces linguais dos dois 1<sup>os</sup> molares inferiores (36L; 46L), o incisivo central superior direito (11V) e o incisivo central inferior esquerdo (31V) (Green & Vermillion, 1964).

Os critérios de avaliação são os seguintes:

- 0** - Sem depósitos moles
- 1** - Com depósitos moles que cobrem menos de 1/3 da superfície do dente
- 2** - Com depósitos moles que cobrem entre 1/3 e de 2/3 da superfície do dente
- 3**- Com depósitos moles que cobrem mais de 2/3 da superfície do dente

(Green & Vermillion, 1964).

O valor do índice é calculado tendo em conta a soma dos valores de cada uma das superfícies dividido pelo número de superfícies observadas.

**Índice Periodontal Comunitário** - Índice Periodontal Comunitário (IPC), utilizado originalmente para a determinação das necessidades de tratamento periodontal, é também utilizado para a descrição da prevalência e gravidade da doença periodontal, segundo orientações da Organização Mundial de Saúde. Para a recolha de dados a cavidade oral é dividida em 6 sextantes. Para que os sextantes sejam incluídos na análise devem existir pelo menos dois dentes sem indicação para extração. Só são avaliados os dentes índices 17/16, 11, 26/27, 36/37, 31, 46/47, se algum destes estiver ausente, os restantes dentes do sextante devem ser examinados. Em cada sextante anota-se a pior pontuação obtida nos dentes índices, após a sondagem de seis localizações dentárias, utilizando uma sonda periodontal (Cutress et al., 1987; Sala & Garcia, 2005).

Esta variável permite a variação em cinco resultados possíveis:

- 0** – sem afeção periodontal
- 1** – afeção periodontal leve
- 2** - afeção periodontal moderada
- 3** – afeção periodontal grave
- 4** – afeção periodontal muito grave

## **8. Análise Estatística**

### ***Introdução***

Para responder aos objetivos estabelecidos foi realizado o tratamento estatístico dos resultados através da análise descritiva e a análise inferencial. Foi ainda caracterizada a amostra de acordo com os parâmetros obtidos durante o estudo.

A recolha e o registo da informação foram da responsabilidade do autor, assim como a criação da base de dados, em suporte informático (Microsoft Excel<sup>TM</sup>), com todas as variáveis devidamente identificadas.

### ***Metodologia***

Inicialmente foi efetuada a validação e o controlo de qualidade dos dados para assegurar que não existiam erros sistemáticos, nem valores impossíveis que enviesassem ou invalidassem os resultados a apurar. Posteriormente, a análise estatística compreendeu:

- ✓ A nível descritivo, a construção de tabelas de apuramento simples para todas as variáveis do inquérito e exame clínico
- ✓ A construção de matrizes de correlações adequadas entre todas as variáveis.
- ✓ A aplicação de testes de hipóteses: testes de qui-quadrado ou testes exatos respetivos (Fisher, “linear-by-linear”), testes de Mann-Withney U, testes de Kruskal-Wallis (ou ANOVA), ou os correspondentes testes paramétricos sempre que a amostra e o tipo de variáveis o proporcionou.

### ***Estatística Descritiva ou Exploratória Simples***

Foram observadas tabelas de apuramento geral dos resultados, com os respetivos cálculos de frequências absolutas e relativas, para todas as variáveis em estudo. Para algumas variáveis de escala ordinal foram adicionalmente observadas tabelas com medidas de tendência central e de dispersão.

### ***Correlações e Respetivos Testes de Significância***

No presente estudo, uma vez que os dados não apresentaram uma escala contínua nem uma distribuição normal, o coeficiente de Pearson não seria o teste mais fiável, assim, quando aplicável, utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Spearman.

Foram consideradas para análise as correlações estatisticamente significativas para um nível de significância  $\leq 5\%$ , sempre que o valor do coeficiente de correlação fosse superior a 0.3 ou inferior a -0.3.

Os quadros estatísticos dos valores apresentados estão disponíveis no anexo VI.

### ***Cálculo de Potência dos Testes***

De acordo com a ferramenta de cálculo, *Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments*, disponibilizada no *website* do *MGH Biostatistics Center* da Universidade de Harvard, para a nossa amostra (171 indivíduos), temos uma potência dos testes de 90%, para um nível de significância de 5%.



## **CAPÍTULO IV - RESULTADOS**



## 1. Caracterização da Amostra

Foram observados 171 indivíduos, com uma média de 45,5 anos, com um desvio-padrão de 16,9; a idade mínima foi de 19 anos e máxima de 81 anos, sendo que 85 (49,7%) indivíduos eram do género masculino e 86 do género feminino (50,3%). A grande maioria, 98,2%, era caucasiana (n= 168) existindo ainda 1,8% (3 indivíduos) de raça negra. Na totalidade da amostra observou-se uma elevada percentagem, 85,4%, de não fumadores (n = 146) sendo os fumadores apenas 14,6% (n=25) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra total

Amostra (n=171)	
<b>Idade</b>	45,52 (16,9)
<b>Masculino</b>	85
<b>Feminino</b>	86
<b>Caucasiano</b>	168
<b>Negro</b>	3
<b>Fumador</b>	25
<b>Não Fumador</b>	146

(x) Desvio padrão dos respetivos conjuntos de dados.

Esta amostra dividiu-se em dois grupos, o grupo de estudo portador de DII, composto por 113 indivíduos (66,1%) e o grupo de controlo constituído por 58 indivíduos saudáveis (33,9%) (Figura 13).

■ Grupo de Controlo ■ Grupo de Estudo (DII)

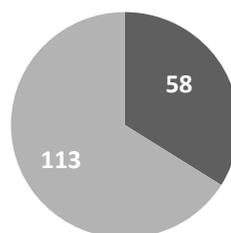


Figura 13 - Distribuição da Amostra pelos Grupos

### *Grupo de Estudo*

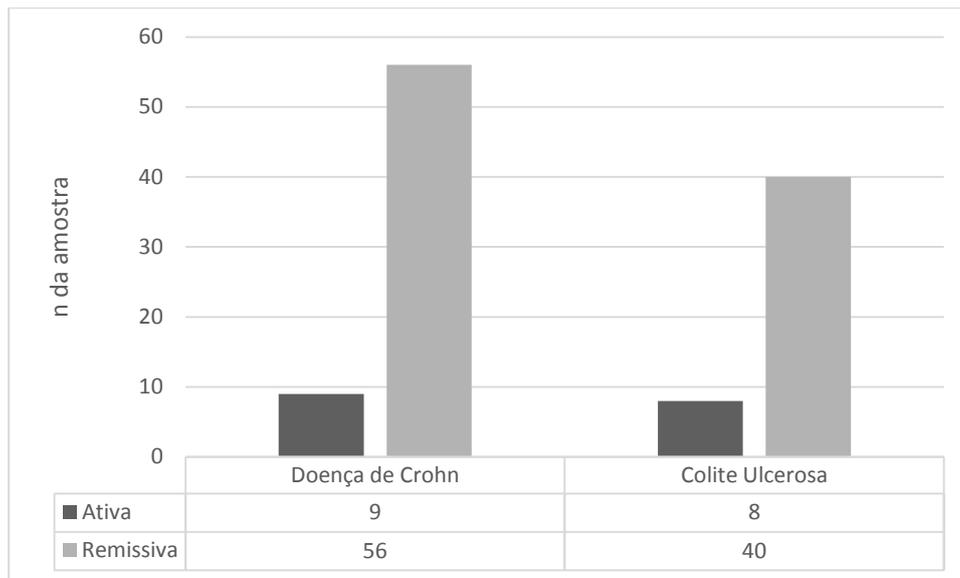
O grupo de estudo foi composto por 113 indivíduos, 57 (50,4%) do género masculino e 56 (49,6%) do género feminino. Dos 113 participantes do grupo de estudo, 98,2% (n=111) eram de raça caucasiana e 1,8% (n=2) de raça negra. A distribuição por idades, indicada em termos de média e desvio padrão, foi de 44,5 ( $\pm 17,2$ ) anos, com um mínimo de 19 anos e máximo de 81 anos. Neste grupo observou-se a existência de 83,2% de não fumadores (n=94) e 16,8% de fumadores (n=19) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Dados demográficos do grupo de estudo**

	<i>Doença de Crohn (n=65)</i>	<i>Colite Ulcerosa (n=48)</i>	<b>Grupo de Estudo (n=113)</b>
<b>Idade</b>	41,1 (15,2)	49,2 (18,4)	44,5 (17,2)
<b>Masculino</b>	32	25	57
<b>Feminino</b>	33	23	56
<b>Caucasiano</b>	63	48	111
<b>Negro</b>	2	0	2
<b>Fumador</b>	13	6	19
<b>Não Fumador</b>	52	42	94
<b>Doença Ativa</b>	9	8	17
<b>Duração da Doença (em meses)</b>	82,9 (56,9)	84 (60,5)	83,4 (58,5)

(x) Desvio padrão.

Dos 113 indivíduos, 15% (n=17) encontravam-se em fase de doença ativa, e 85% (n=96) em fase de doença remissiva. O diagnóstico mais comum foi de doença de Crohn em 57,5% (n=65) estando os restantes indivíduos (n=48) diagnosticados com colite ulcerosa. (Figura 14)



**Figura 14 - Distribuição da atividade da DII**

Entre os indivíduos do grupo de estudo, 34,5% (n=38) eram portadores de prótese dentária removível. O índice de higiene oral simplificado (IOHS) apresentou um valor médio de 0,86, com um mínimo de 0 e um máximo de 3.

Todos os elementos deste grupo referiram escovar os dentes pelo menos uma vez por dia, (em média duas vezes por dia), o que se revelou não ser estatisticamente diferente do grupo de controlo (média de 1,8 escovagens diárias).

O uso de meios auxiliares de higiene oral como fio dentário para os espaços interproximais, foi pouco frequente, com apenas 20,4% (n=23) dos indivíduos a referirem o uso deste meio. O uso de colutórios também não foi realizado pela maioria dos indivíduos, com apenas 41,6% a referir o seu uso (n=47).

### Grupo de Controlo

O grupo de controlo foi composto por 58 indivíduos, sendo que 28 (48,3%) eram do género masculino e 30 (51,7%) do género feminino. A distribuição por raça indicou que 98,3% (n=57) eram de raça caucasiana e 1,7% (n = 1) de raça negra. A distribuição por idades foi de 47,4 ( $\pm 16,3$ ) anos, com um mínimo de 19 anos e máximo de 77 anos. Observou-se a existência de 89,7% de não fumadores (n = 52) e 10,3% de fumadores (n=6). (Tabela 3 e 4)

Tabela 3 - Dados demográficos do grupo de controlo

<i>Controlo (n= 58)</i>	
<b>Idade</b>	47,4 (16,4)
<b>Masculino</b>	28
<b>Feminino</b>	30
<b>Caucasiano</b>	57
<b>Negro</b>	1
<b>Fumador</b>	6
<b>Não Fumador</b>	52

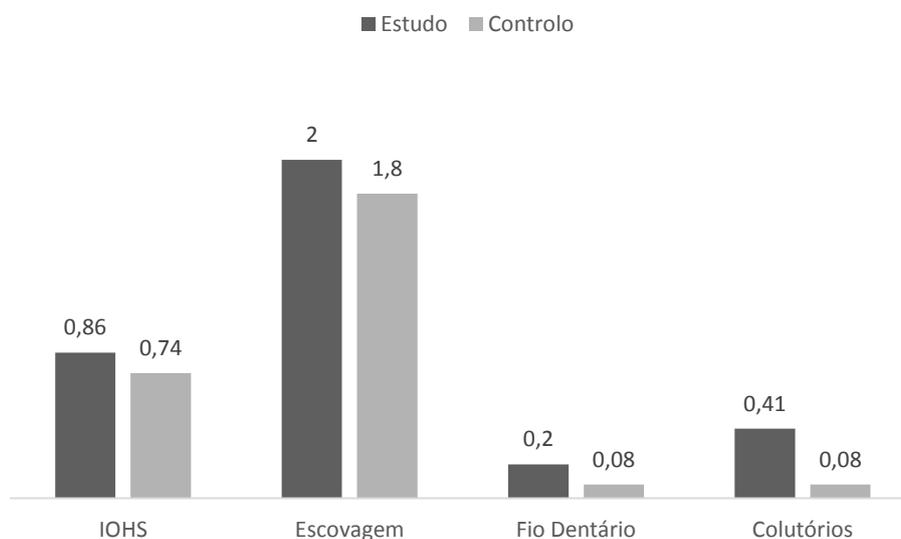
Tabela 4 – Distribuição dos grupos de estudo e controlo

	<i>Doença de Crohn (n=65)</i>	<i>p1</i>	<i>Colite Ulcerosa (n=48)</i>	<i>p2</i>	<i>Controlo (n= 58)</i>
<b>Idade</b>	41,1 (15,2)	0,030	49,2 (18,4)	0,599	47,4 (16,4)
<b>Masculino</b>	32	0,916	25	0,696	28
<b>Feminino</b>	33	0,916	23	0,696	30
<b>Caucasiano</b>	63	0,340	48	0,376	57
<b>Negro</b>	2	<i>p</i> <0,001	0	s.d.	1
<b>Fumador</b>	13	<i>p</i> <0,001	6	<i>p</i> <0,001	6
<b>Não Fumador</b>	52	0,004	42	0,001	52
<b>Doença Ativa</b>	9	-	8	-	-

(x) Desvio padrão dos respetivos conjuntos de dados. (*p1*): significâncias das diferenças entre DC e Controlo; (*p2*): significância das diferenças entre CU e controlo

### *Grupo de Estudo vs. Grupo de Controlo*

Comparando os grupos, apenas 19% dos indivíduos do grupo de controlo (n = 11) eram portadores de prótese dentária removível contra os 34,5% do grupo de estudo. O valor médio do IHOS para o grupo de controlo foi de 0,74, com um mínimo de 0 e um máximo de 1,8 contra os 0,86 do grupo de estudo. Os hábitos de higiene oral foram essencialmente de escovagem, com todos os elementos do grupo de controlo a referirem que escovam os dentes pelo menos uma vez por dia (média de 1,8 escovagens diárias contra as 2 registadas no grupo de estudo). O uso de auxiliares para a higiene interproximal, foi menos frequente, com 8,6% (n=5) dos indivíduos a referirem o seu uso contra os 20,4% do grupo de estudo. O uso de colutórios também não era realizado pela maioria dos indivíduos tanto no grupo de estudo como no grupo de controlo, com apenas 41,6% e 8,6%, respetivamente, a usarem este meio regularmente. (Figura 15)



IHO-S (média), Número de escovagens diárias (média), Uso de fio dentário/outro (razão de 1/100) e uso de colutórios (razão de 1/100)

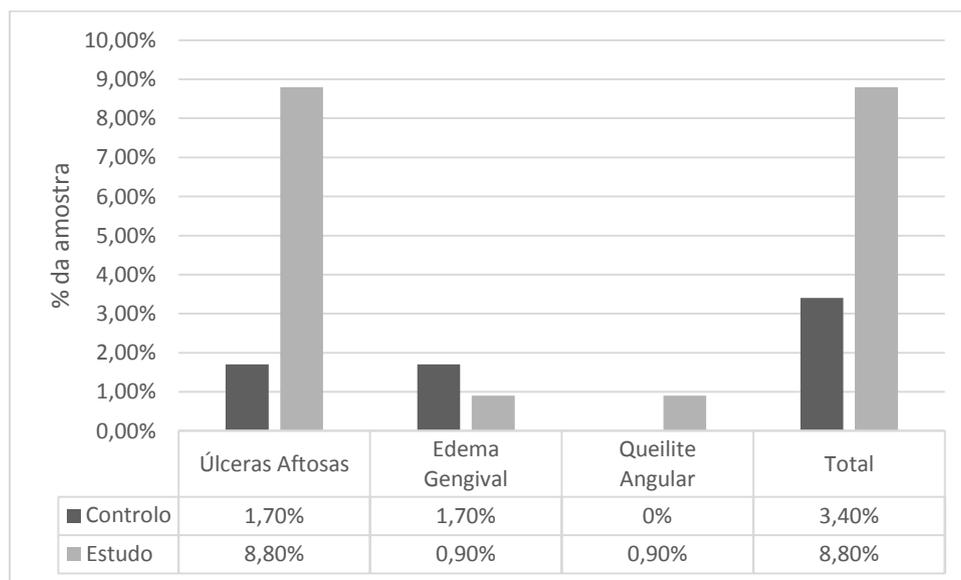
**Figura 15 – Hábitos de higiene oral da amostra**

## 2. Lesões da Mucosa Oral

### *Grupo de Estudo vs. Grupo de Controlo*

No grupo de estudo, verificou-se a presença de três tipos de lesões: úlceras aftosas em 8,8% (n=10) dos doentes, edema gengival em 0,9% (n=1) e queilite angular em 0,9% (n=1).

Em relação ao grupo de controlo, foi detetada a presença de úlceras aftosas 1,7 % (n=1) e edema gengival na mesma percentagem. (Figura 16)



**Figura 16 - Distribuição das lesões da mucosa oral no grupo de estudo e controlo**

Para averiguar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DII e o grupo de controlo, tendo em conta a presença de lesões das mucosas orais aplicámos testes de correlação entre as variáveis, tendo sido utilizada uma correlação de Spearman (Anexo VI, pág.198-9).

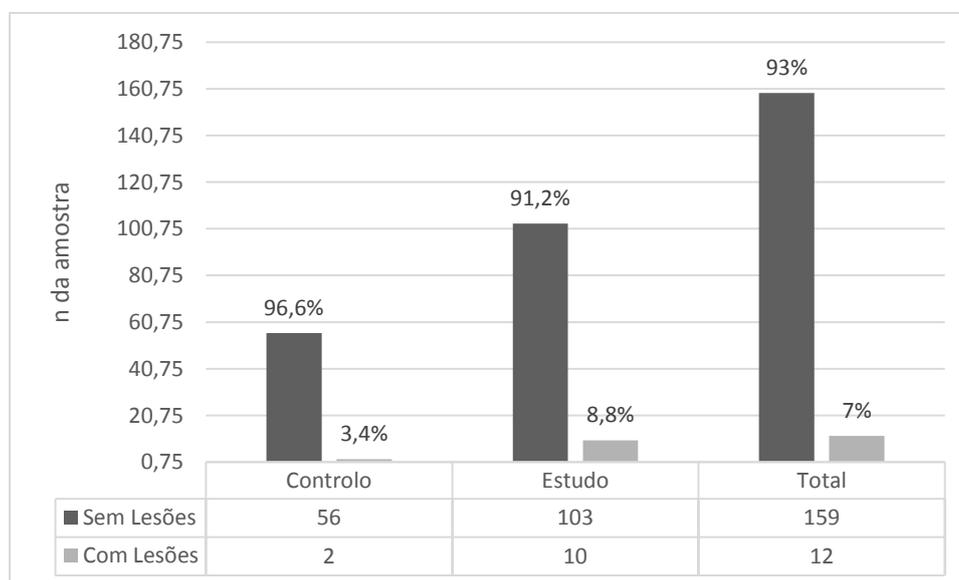
As lesões das mucosas orais mostraram uma maior prevalência no grupo de estudo 8,8%, quando comparado com o grupo de controlo 3,4% (Figura 16).

Esta diferença não foi no entanto estatisticamente significativa ( $p=0,159$ ).

Para a presença de **úlceras aftosas** (Anexo VII, imagens a-f) , observou-se um valor de teste de correlação de Spearman de -0,138 que revelou não ser estatisticamente significativo ( $p=0,073$ ).

Para a presença de **edema gengival**, observou-se um valor de teste de correlação de Spearman de 0,037 que se revelou, também, não ser estatisticamente significativo ( $p=0,631$ ).

Para a presença de **queilite angular** (Anexo VII, imagem g), observou-se um valor de teste de correlação de Spearman de -0,055 que, como os anteriores, não se revelou estatisticamente significativo para esta correlação ( $p=0,475$ ).



**Figura 17 - Presença de lesões da mucosa oral no grupo de estudo e controlo**

## Atividade da DII

Para verificar a influência da atividade da DII na presença de lesões da mucosa oral, aplicaram-se testes de independência de qui-quadrado (Anexo VI, pág.200)

Quando as lesões das mucosas orais foram consideradas em conjunto (Figura 18), foi possível constatar, percentualmente, uma maior prevalência de lesões na fase ativa da doença (35,3% contra 4,2%), que se revelou estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Para as **úlceras aftosas** devemos olhar para o valor do teste exato de Fisher que se revelou ser estatisticamente significativo ( $p = 0,001$ ), em que 35,3% dos doentes em fase ativa a apresentaram este tipo de lesões contra apenas 4,2% dos doentes em fase remissiva, demonstrando existir uma associação entre a presença de úlceras aftosas e a atividade da doença.

Para o **edema gengival**, o valor do teste exato de Fisher revelou não ser estatisticamente significativo ( $p = 1,000$ ), logo não existindo associação entre edema gengival e a atividade da doença.

A presença de **queilite angular** não se revelou estatisticamente diferente entre fases de atividade da DII de acordo com o valor do teste exato de Fisher ( $p = 0,150$ ).

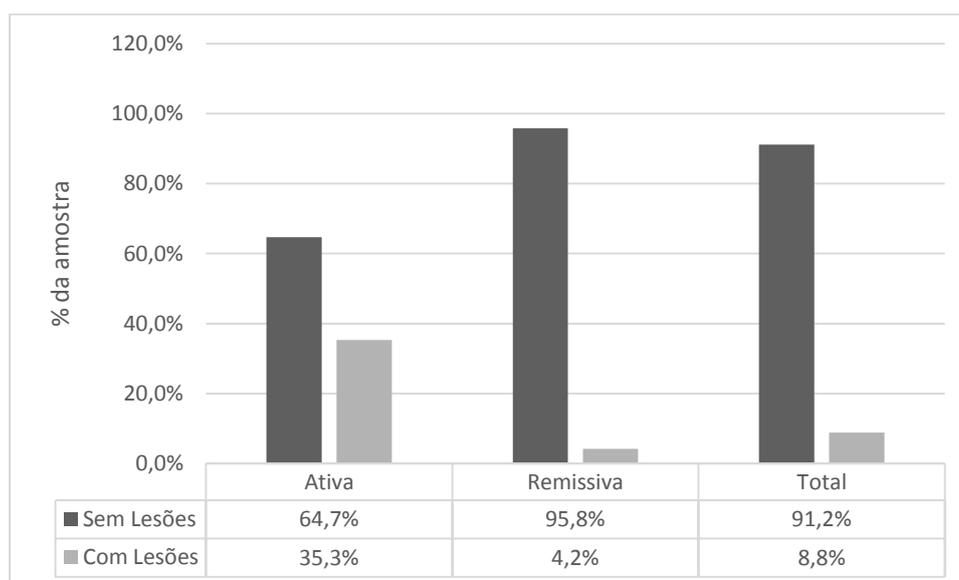


Figura 18 - Lesões da mucosa oral e atividade da DII

## Doença de Crohn vs. Colite Ulcerosa

Para estudar as diferenças entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa em relação à presença de lesões das mucosas orais, também aplicámos testes de independência de qui-quadrado (Anexo VI, pág.202).

Quando as lesões das mucosas orais foram consideradas globalmente, foi possível constatar não haver uma diferença significativa entre os doentes diagnosticados com DC e os doentes diagnosticados com CU, ( $p=0,959$ ). (Figura 19)

No que toca à presença de **úlceras aftosas**, de **edema gengival** e de **queilite angular** o valor do teste exato de Fisher revelou não ser estatisticamente significativo em nenhum dos casos, ( $p=1,000$ ;  $p=1,000$  e  $p=0,425$ , respetivamente), logo não existindo associação entre a existência destas lesões das mucosas e a variável diagnóstico da doença.

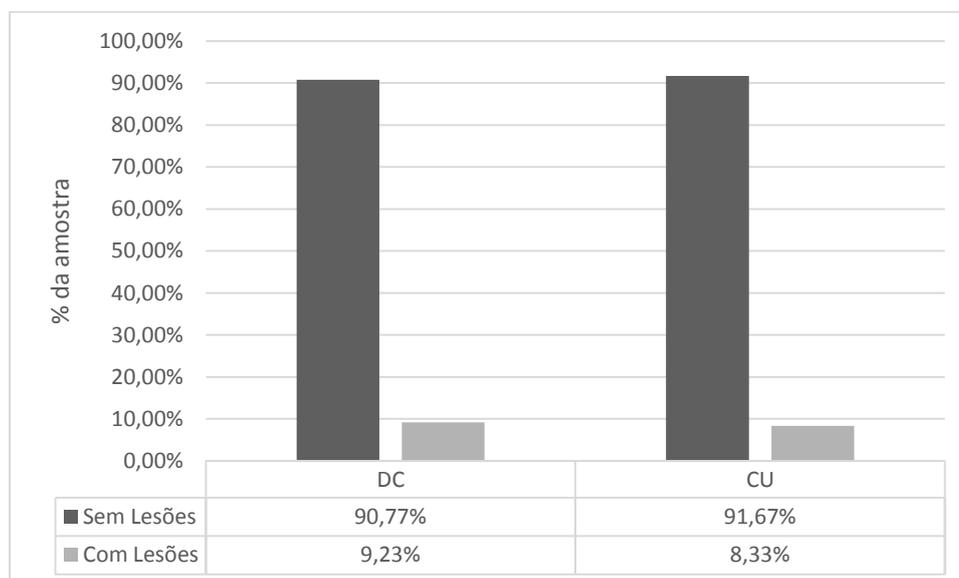


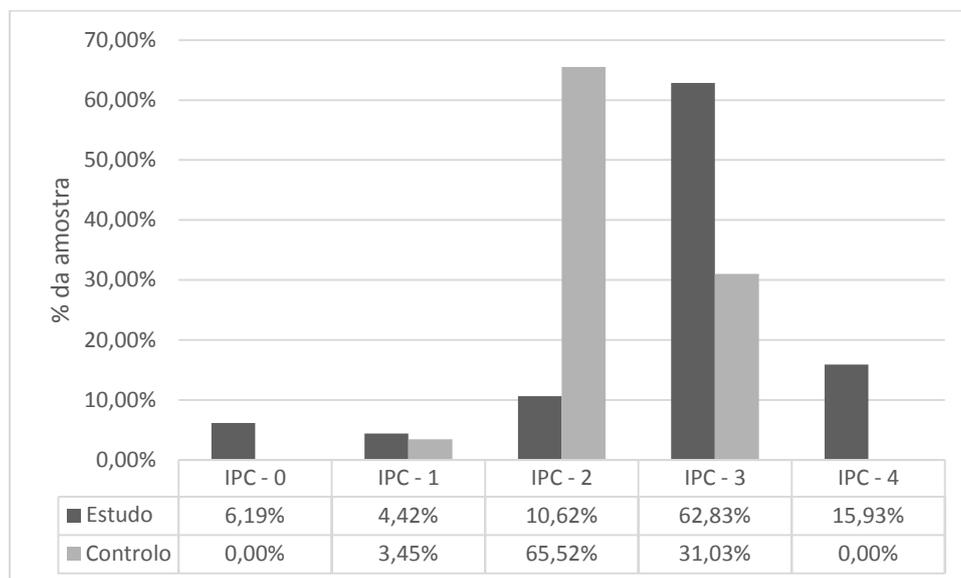
Figura 19 - Lesões da mucosa oral na DC e CU

### 3. Doença Periodontal

#### *Grupo de Estudo vs. Grupo de Controlo*

No grupo de estudo, o grau de severidade de doença periodontal expresso pelo IPC apresentou a seguinte distribuição: a maioria dos indivíduos, 62,8% (n=71), possuía uma afeção periodontal grave (IPC=3), seguindo-se com 15,9% (n=18) a afeção periodontal muito grave (IPC=4), com 10,6% (n=12) a afeção periodontal moderada (IPC=2), com 6,2% (n=7) doentes sem afeção periodontal e com 4,4% (n=5) a afeção periodontal leve.

O grupo de controlo mostrou em 65,5% dos casos (n=38), uma afeção periodontal moderada (IPC=2), em 31,0% (n=18) uma afeção periodontal grave e em 3,4% (n=2) uma afeção periodontal leve. (Figura 20)



**Figura 20 - Índice periodontal comunitário (IPC) nos grupos de estudo e controlo**

Para o estudo da associação da DII com a doença periodontal aplicou-se o teste de independência de qui-quadrado.

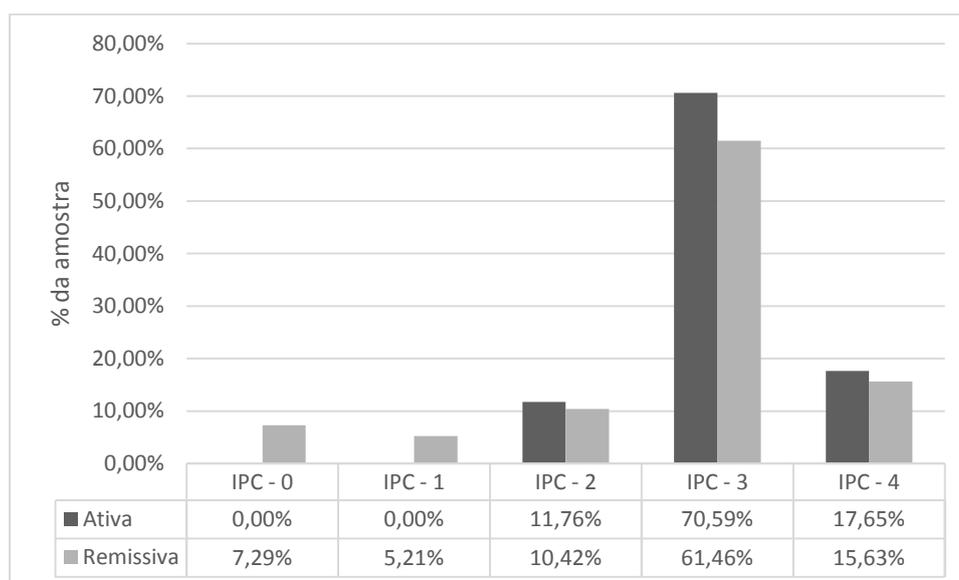
Após a verificação da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov verificou-se que a gravidade da afeção periodontal, avaliada pelo IPC não possuía distribuição normal, pelo que foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Anexo VI, pág. 204).

Verificou-se existirem diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) entre os grupos de estudo e controlo, demonstrando maior severidade de doença periodontal nos doentes com DII.

### Atividade da DII

Para estudar a relação entre a variável atividade da DII e a severidade da doença periodontal foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Anexo VI, pág.204).

Verificou-se para os valores de IPC (Figura 21) não existirem diferenças estatisticamente significativas, ( $p = 0,345$ ) nas diferentes fases de atividade doença.

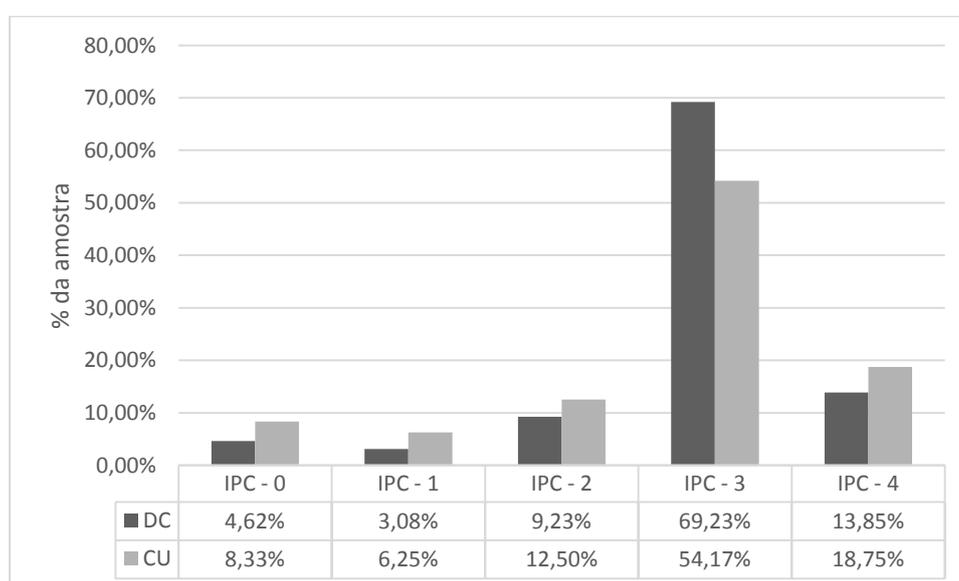


**Figura 21 - Índice periodontal comunitário (IPC) nas fases ativa e remissiva da DII**

### *Doença de Crohn vs. Colite Ulcerosa*

Para aferir a diferença entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa, no que respeita ao grau de afeção periodontal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Anexo VI, pág.205).

Verificou-se para a gravidade da afeção periodontal avaliada pelo IPC, que apesar de ter havido uma maior incidência de IPC-3 nos doentes com DC (Figura 22), não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os dois diagnósticos ( $p=0,598$ ).



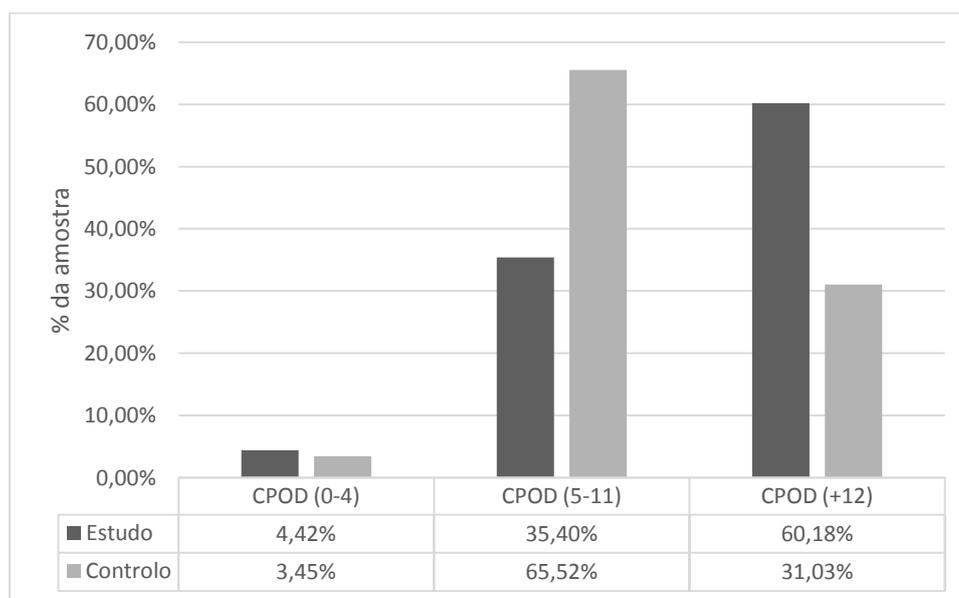
**Figura 22 - Índice periodontal comunitário (IPC) na DC e CU**

## 4. Cárie Dentária

### *Grupo de Estudo vs. Grupo de Controlo*

A cárie dentária foi aferida pelo índice CPOD. Para facilidade na análise estatística de alguns parâmetros foram formados grupos: CPOD [0-4] para história de baixa atividade de cárie; [5-11] para atividade moderada e [ $> 12$ ] para história de alta atividade de cárie.

O valor médio de CPOD para o grupo de estudo foi de 13,7 com um mínimo de 2 e um máximo de 25. Para o grupo de controlo, o valor médio de CPOD foi de 10,6 com um mínimo de 1 e um máximo de 28. A distribuição por escalões de classificação nestes índices pode ser observada na Figura 23.



**Figura 23 - Índice CPOD nos grupos de estudo e controlo**

Para estudar a associação entre a DII e a cárie dentária, utilizaram-se técnicas de comparação entre os valores médios das variáveis nos dois grupos.

Após a verificação da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov verificou-se que o índice CPOD não possuía distribuição normal, pelo que foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Anexo VI, pág.206).

Verificou-se existirem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,001$ ) entre os grupos de estudo e controlo, sendo que esta variável é significativamente mais elevada nos doentes com DII.

### Atividade da DII

Para verificar a relação entre as variáveis Atividade da DII e Cárie Dentária, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Anexo VI, pág.206).

Apesar de os doentes em fase remissiva terem apresentado a maior concentração de resultados de CPOD [ $> 12$ ] e os doentes em fase ativa, uma maior percentagem para CPOD [5-11] (Figura 24), não existiram diferenças estatisticamente significativas entre as duas fases da doença ( $p = 0,333$ ).

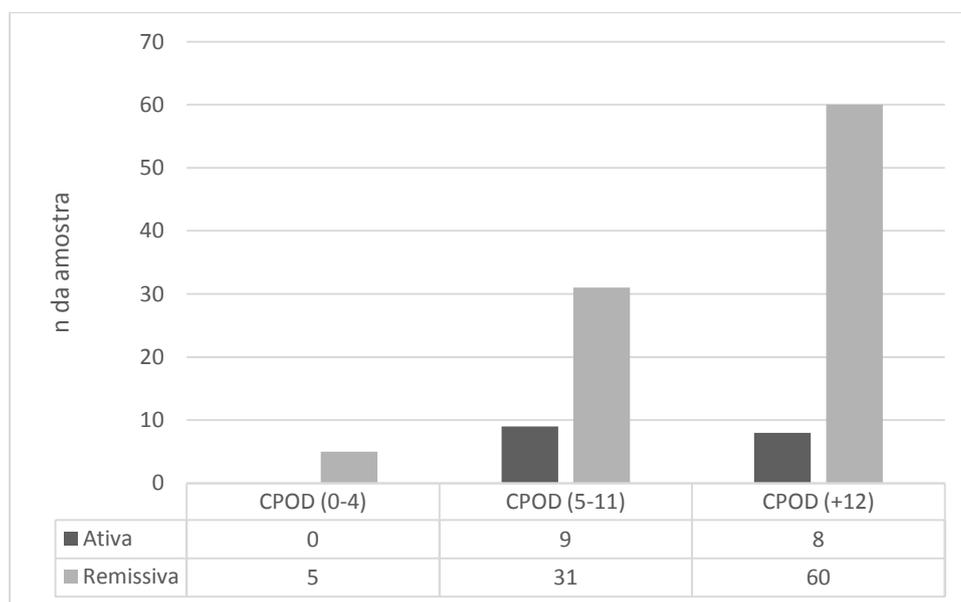


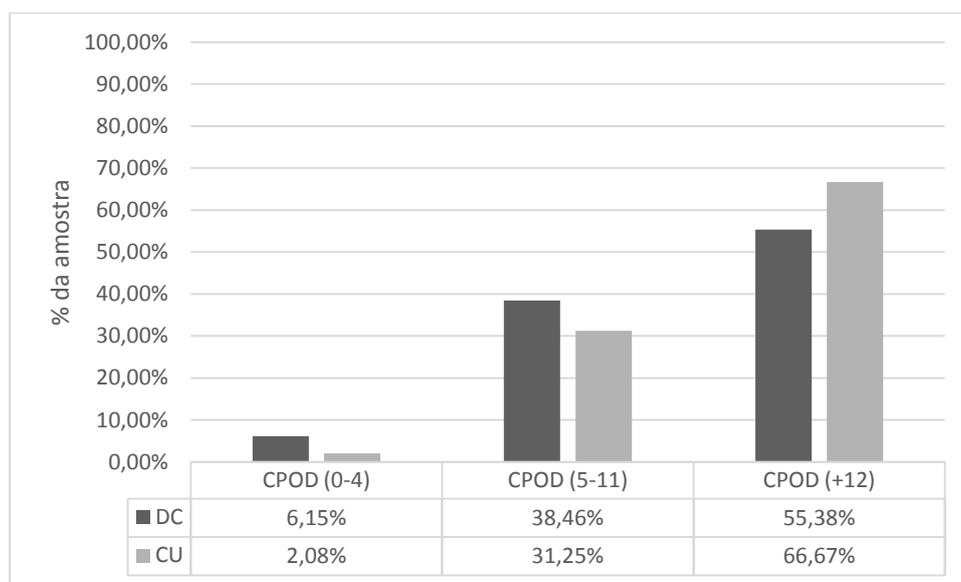
Figura 24 - Índice CPOD nas fases ativa e remissiva da DII

## Doença de Crohn vs. Colite Ulcerosa

Para comparar o índice CPOD na doença de Crohn e na colite ulcerosa, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. (Anexo VI, pág.207).

Para o intervalo de CPOD [0-4] a distribuição foi de 6,15% dos doentes com DC e 2,08% dos doentes com CU; para o intervalo CPOD [5-11] a distribuição foi de 38,46% (DC) e 31,25% (CU). A maioria dos doentes apresentaram um CPOD no intervalo [ $> 12$ ] com a 55,38% para CU e 66,67% para a DC. (Figura 25)

Verificou-se para o valor médio do Índice CPOD não existirem diferenças estatisticamente significativas entre as duas doenças ( $p=0,191$ ).



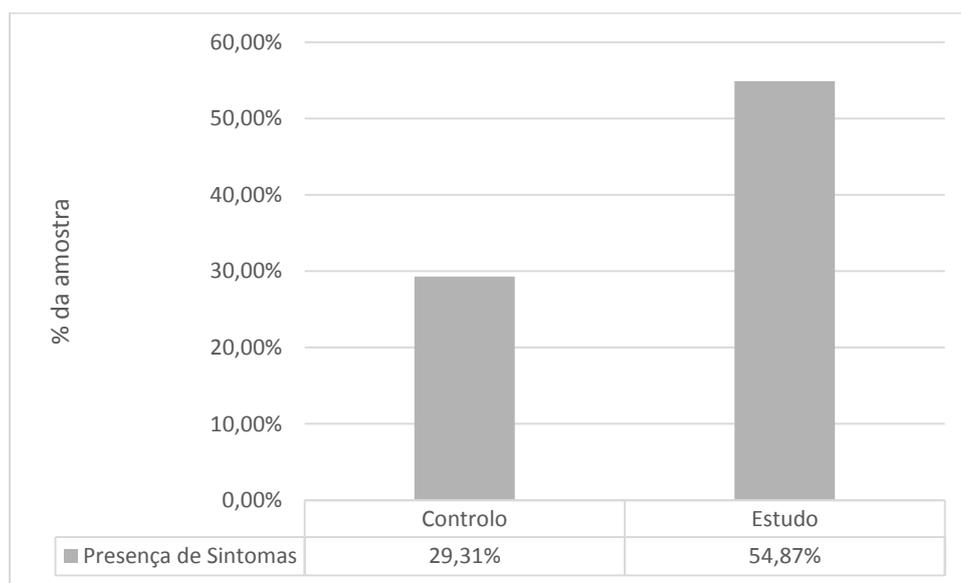
**Figura 25 - Índice CPOD na DC e CU**

## 5. Sintomatologia Oral

### *Grupo de Estudo vs. Grupo de Controlo*

Para estudar a associação entre as variáveis “sintomatologia oral” e “Grupo” aplicámos testes de correlação. Como os dados são discretos foi utilizada uma correlação de Spearman para o seu estudo (Anexo VI, pág.209).

Quando analisados em conjunto, pudemos constatar que a diferença da sintomatologia oral nos grupos de estudo e de controlo foi estatisticamente significativa ( $p=0,011$ ), sendo que o grupo de doentes com DII apresentou sintomas em 54,9% dos casos contra apenas 29,3% do grupo de controlo. (Figura 26)

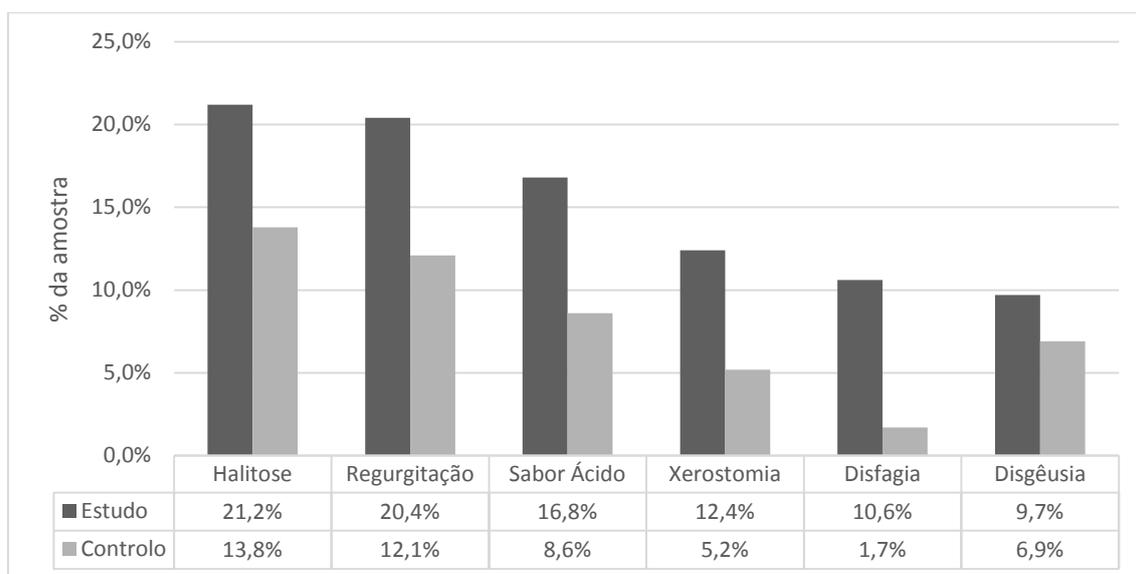


**Figura 26 - Sintomatologia oral nos grupos de estudo e controlo**

A **disfagia** foi o único sintoma que demonstrou uma associação individual de relevância estatística na DII. Neste caso foi possível observar um valor de Spearman de -0,159 que correspondeu a uma significância ( $p=0,038$ ), demonstrando uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes com DII e o grupo de controlo para este

sintoma, com 10,6% dos doentes do grupo de estudo a apresentarem este sintoma contra 1,7% dos doentes do grupo de controlo. (Figura 27)

Para os restantes sintomas não foi possível estabelecer uma relação individual de relevância estatística. (Anexo VI, pág.207-9).



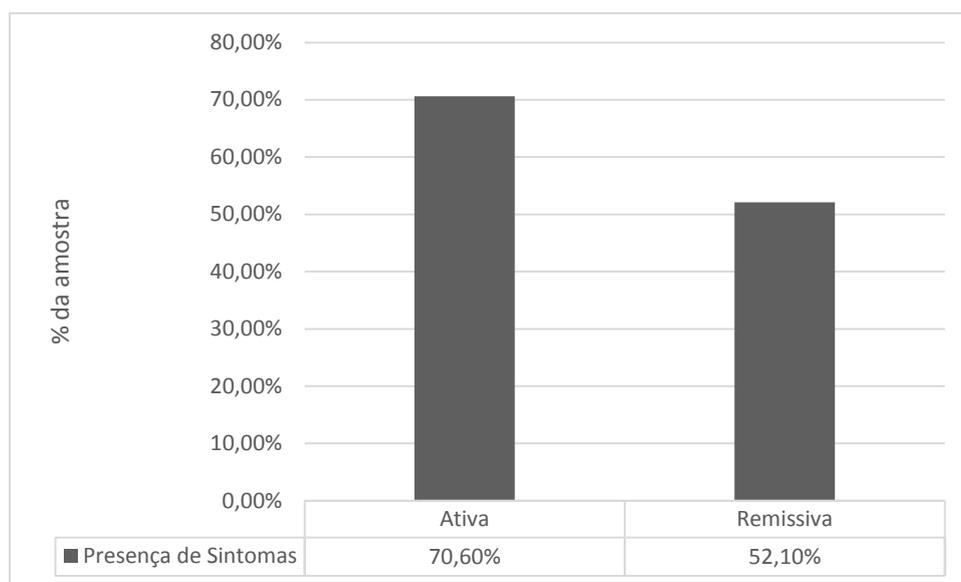
**Figura 27 - Distribuição dos sintomas orais nos grupos de estudo e controlo**

### *Atividade da DII*

Para estudar a relação entre a atividade da DII e a presença de sintomatologia oral aplicámos testes de independência de qui-quadrado (Anexo VI, pág.210-12).

Quando contabilizámos os sintomas no seu conjunto, existiu uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) entre os doentes em fase ativa e em fase remissiva, sendo que o grupo em fase ativa apresentou sintomas orais em 70,6% dos casos contra apenas 52,1% dos doentes em fase remissiva. (Figura 28).

Para uma análise individual de cada um dos sintomas devemos olhar para o valor do teste exato de Fisher. A **disfagia** revelou, para este teste, um valor estatisticamente significativo ( $p=0,018$ ), o mesmo para a **regurgitação**, com valor do teste exato de Fisher ( $p=0,044$ ), e **sabor ácido** ( $p=0,038$ ), demonstrando estar associados à fase ativa da DII. O mesmo teste não se revelou ser estatisticamente significativo para esta associação em relação à halitose, xerostomia e disgêusia.

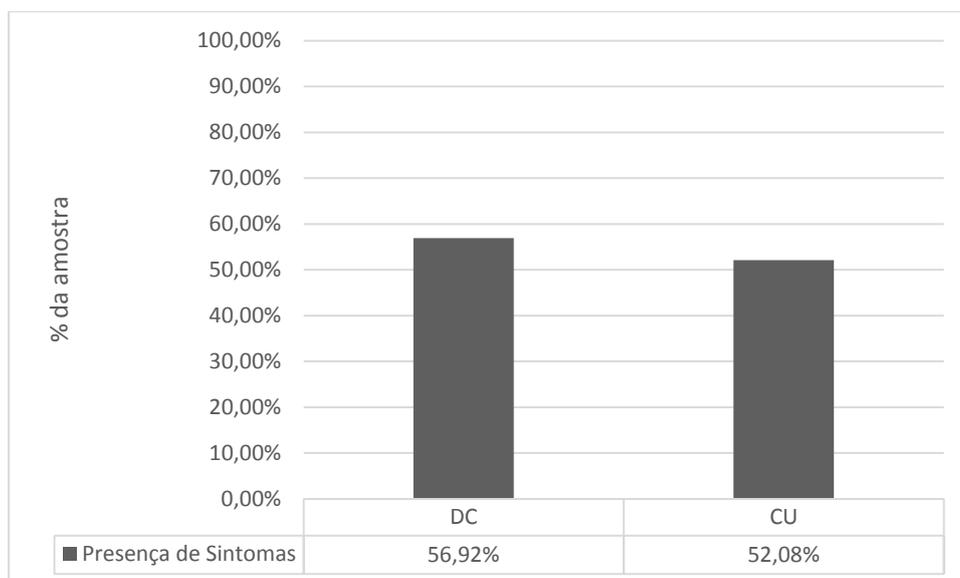


**Figura 28 - Sintomatologia oral nas fases ativa e remissiva da DII**

### *Doença de Crohn vs. Colite Ulcerosa*

Para aferir diferenças estatisticamente significativas entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa tendo em conta a presença de sintomas orais utilizou-se a correlação de Spearman (Anexo VI, pág.213-5).

Quando contabilizámos a variável “sintomatologia oral”, no seu conjunto, nos grupos com DC e CU não foi possível detetar uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,697$ ). No entanto, registámos que o grupo de doentes com DC apresentou sintomas orais em 56,9% dos casos, contra 52,1% para os doentes com CU. (Figura 29).

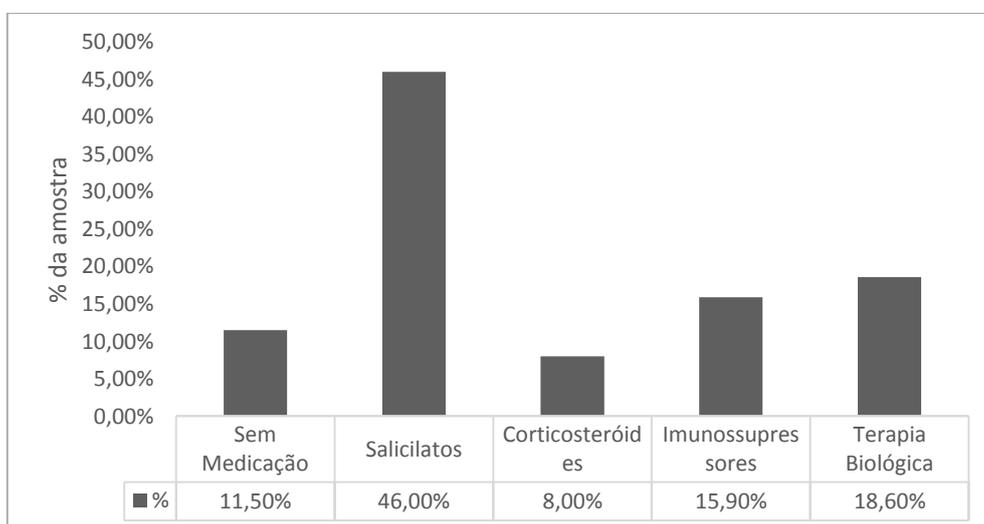


**Figura 29 - Sintomatologia Oral na DC e CU**

Quando analisados individualmente, todos os sintomas revelaram não ter uma relação estatisticamente significativa com o tipo de doença diagnosticada. Para o teste de correlação de Spearman nunca foi atingido um nível de significância inferior a ( $p=0,581$ ), valor registado para a disfagia, longe de 0,05; valor definido como significância mínima aceitável.

## 6. Terapêutica Farmacológica

No que respeita à terapêutica farmacológica à data da observação transversal dividimos o grupo de estudo em cinco subgrupos: doentes não medicados (n=13), medicados com salicilatos (n=52), com corticosteroides (n=9), com imunossuppressores (n=18) e por fim doentes medicados com terapêutica biológica (n=21). Na Figura 30 estão representadas as respetivas percentagens.



**Figura 30 - Distribuição dos regimes terapêuticos no grupo de estudo**

Nenhum dos doentes não medicados apresentou lesões da mucosa oral e os doentes medicados com corticosteroides apresentaram-se como o grupo com maior incidência destas lesões (Tabela 5).

No estudo da associação da terapêutica farmacológica da DII com a presença de lesões da mucosa oral, verificámos não haver diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos de medicamentos ( $p=0,711$ ).

Para a presença de sintomatologia oral, ao atentarmos na Tabela 5 podemos denotar que os doentes não medicados revelaram ter menos ocorrência de sintomas orais, e que os doentes medicados com corticosteroides e imunossupressores foram os mais afetados por estes sintomas. Houve uma tendência para uma associação entre os sintomas orais pesquisados e os regimes terapêuticos analisados ( $p=0,052$ ), sem no entanto atingir significância estatística.

Na Tabela 5, que apresenta os valores de IPC e CPOD para as diferentes terapêuticas farmacológicas, não foram denotadas diferenças significativas ( $p=0,942$  e  $p=0,094$ ) não estando a medicação associada à incidência de cárie ou de doença periodontal (Anexo VI, pág.215-8).

**Tabela 5 - Relação entre Terapêutica farmacológica e os índices pesquisados**

	<b>Lesões Mucosa</b>	<b>Sintomas Oraís</b>	<b>IPC (média)</b>	<b>CPOD (média)</b>	<b>Total</b>
<b>Sem Medicação</b>	0,0%	38,5%	3,15	14,23	13
<b>Salicilatos</b>	7,7%	50,0%	2,63	14,71	52
<b>Corticosteroides</b>	22,2%	66,7%	3,00	11,11	9
<b>Imunossupressores</b>	11,1%	66,7%	2,67	13,17	18
<b>Terapêutica Biológica</b>	9,5%	61,9%	2,90	12,57	21
<b>Total (n)</b>	<i>10</i>	<i>62</i>	<i>2,78</i>	<i>13,73</i>	<i>113</i>
		<i>DesvPad</i>	<i>0,98</i>	<i>5,88</i>	

## 7. Hábitos Tabágicos

No grupo de doentes com DII verificámos a existência de 19 fumadores (16,8%) e de 94 não fumadores (83,2%), num total de 113 indivíduos.

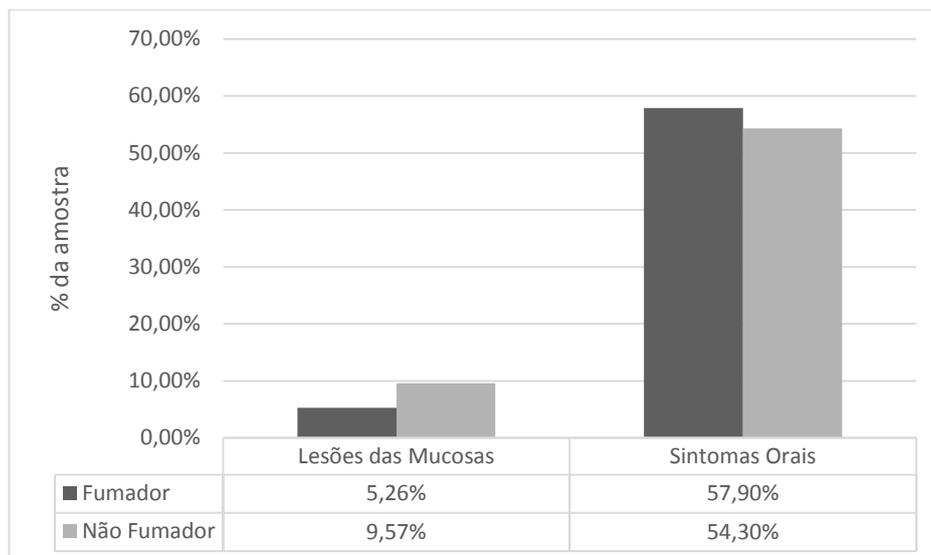
Para verificar a associação entre a variável “hábitos tabágicos” do grupo de estudo e as alterações da cavidade oral observámos os valores de significância do teste exato de Fisher (Anexo VI, pág.218-25).

Quando verificada a relação entre os hábitos tabágicos e a presença de lesões da mucosas orais no seu conjunto, os não fumadores apresentaram-se como o grupo mais afetado com 9,57% (n=9), contra 5,26% (n=1) do grupo de fumadores (Tabela 6), mas não de forma estatisticamente significativa ( $p=0,199$ ).

**Tabela 6 - Relação entre hábitos tabágicos e as alterações da cavidade oral na DII**

Hábitos Tabágicos	Lesões Mucosas	Sintomas Oraís	IPC (média)	CPOD (Média)	Total
Sim	5,26%	57,9%	2,84	13,20	19
Não	9,57%	54,3%	2,77	13,80	94
<b>Total (n)</b>	10	62	2,78	13,73	113

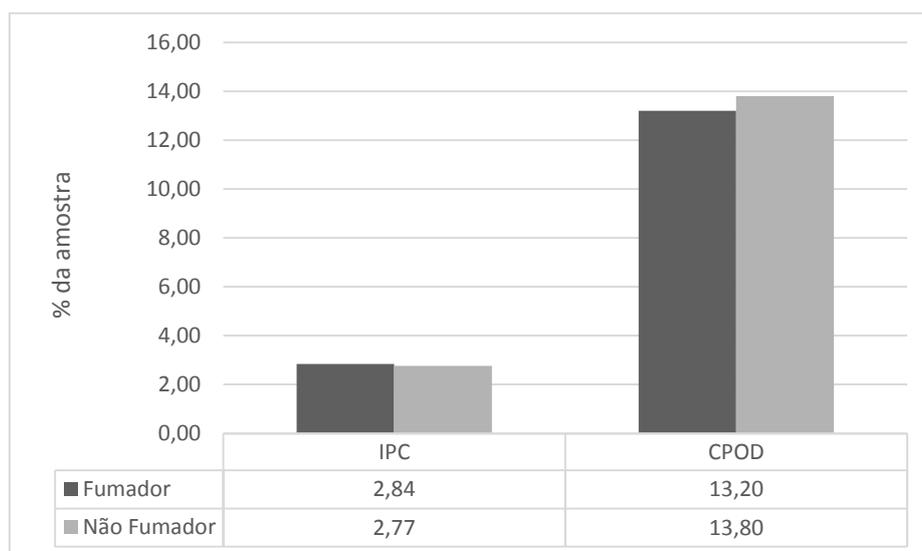
Quando se avaliou a presença de sintomatologia oral nos “fumadores” e “não fumadores” (Figura 31), não foi observada nenhuma relação estatisticamente significativa ( $p=0,595$ ), havendo uma distribuição semelhante entre os dois grupos. Quando analisados isoladamente, o valor do teste exato de Fisher mostrou também não existir relação estatisticamente significativa com os hábitos tabágicos dos doentes.



**Figura 31 - Lesões da mucosa oral e sintomas nos “fumadores” e “não fumadores”**

No respeitante à relação entre hábitos tabágicos e a afeção periodontal, os doentes com DII não revelaram diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,336$ ) apesar de os fumadores terem apresentado uma média de valores de IPC superior – 2,84, contra os 2,77 dos doentes não fumadores como mostra a Figura 32.

Quando avaliada a média dos valores do índice CPOD para ambos os grupos, mais uma vez não houve diferenças estatisticamente significativas ( $p=341$ ).



**Figura 32 - Valores de IPC e CPOD nos “fumadores” e “não fumadores”**

## 8. Duração Clínica da Doença Inflamatória Intestinal

Neste tópico procurou verificar-se se a duração clínica da DII influenciava as alterações na cavidade oral presentes nestes doentes.

Para efetuar essa avaliação os doentes com DII foram divididos em três intervalos temporais: curta duração [0 a 3 anos]; média duração [3 a 9 anos] e longa duração [mais de 9 anos], sendo posteriormente utilizado o teste de correlação de Spearman (Anexo VI, pág.225-31).

Quando avaliada como um conjunto, a variável “lesões da mucosa oral” mostrou uma tendência para o aumento de incidência ao longo do curso da DII (Tabela 7), não sendo no entanto estatisticamente significativa. ( $p=0,670$ ) Quando avaliadas isoladamente nenhuma das lesões das mucosa oral pesquisadas demonstrou ter uma relação estatisticamente significativa com a duração clínica da DII: úlceras aftosas ( $p=0,550$ ), edema gengival ( $p=0,250$ ) e queilite angular ( $p=0,212$ ).

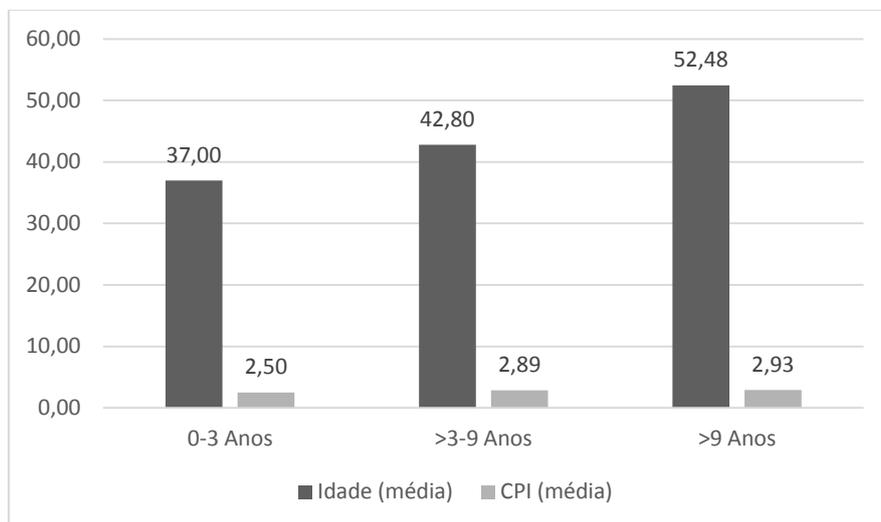
Para a variável sintomatologia oral, quando analisados em conjunto, observou-se uma tendência para a diminuição dos sintomas ao longo do curso da doença (Tabela 7), não sendo no entanto estatisticamente significativa ( $p=0,720$ ).

Tabela 7 - Distribuição das alterações da cavidade oral pela duração da doença

Duração da Doença	Total	Idade (média)	Lesões Mucosas	Sintomas Oraís	IPC (média)	CPOD (média)
0-3 Anos	36	37,00	5,5%	61,1%	2,50	12,17
>3-9 Anos	35	42,80	8,6%	54,3%	2,89	12,69
>9 Anos	42	52,48	11,9%	50,0%	2,93	15,93
Total (n)	113	44,55	10	62	2,78	13,73

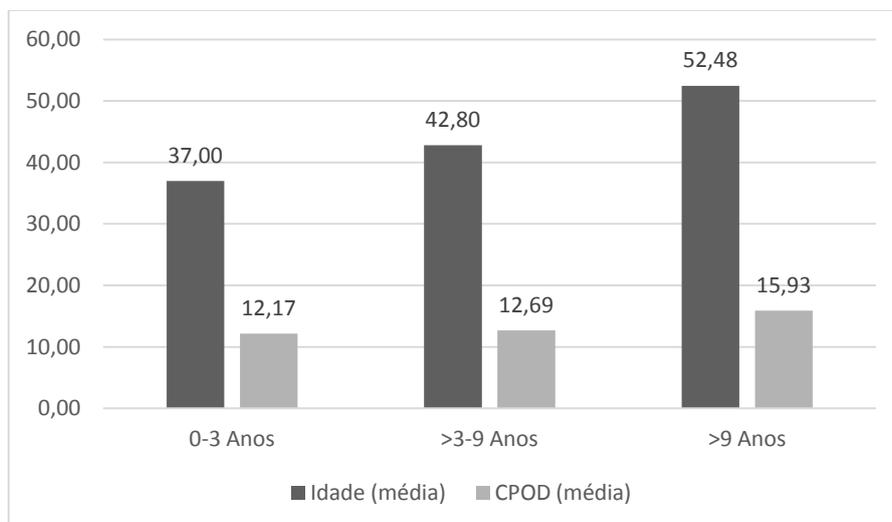
Quando analisados individualmente, também não se verificou qualquer correlação estatisticamente significativa: xerostomia ( $p=0,338$ ), halitose ( $p=0,722$ ), disfagia ( $p=0,539$ ), regurgitação ( $p=0,286$ ), sabor ácido ( $p=0,771$ ) e disgêusia ( $p=0,830$ ).

No respeitante à com a doença periodontal, foi detetada uma tendência para valores crescentes de IPC no decurso da DII (Figura 33). Esta tendência não se mostrou no entanto estatisticamente significativa ( $p=0,450$ ). Foi também considerada a variação da idade média de cada um dos intervalos de duração clínica da doença.



**Figura 33 – Distribuição do IPC nos intervalos de duração clínica da DII**

Para o CPOD e sua relação com a duração clínica da doença foi registada uma tendência para o aumento do CPOD ao longo do curso da DII, acompanhada também pelo aumento da idade média da população do respetivo intervalo (Figura 34). Esta tendência não se revelou estatisticamente significativa ( $p=0,053$ ).



**Figura 34 - Distribuição do CPOD nos intervalos de duração clínica da DII**



## **CAPÍTULO V - DISCUSSÃO**



## **1. População Pesquisada**

O grupo de estudo foi constituído por 113 doentes diagnosticados e controlados que frequentavam as Consultas Externas de Gastrenterologia Geral e de Doença Inflamatória do HGO.

Esta amostra de conveniência tem uma dimensão ao nível dos principais estudos publicados nos últimos 12 anos (Katz et al. 2003; Scully et al. 2003; Grossner-schreiber et al., 2006; Elahi et al., 2012).

O grupo de controlo foi constituído por 58 indivíduos adultos acompanhantes dos doentes do grupo de estudo. Os dados obtidos para este grupo estão de acordo com os principais estudos nacionais de prevalência de doenças orais (carie e doença periodontal) pelo que podemos afirmar que o grupo de controlo é representativo da população portuguesa (Almeida, Emílio, Möller, & Marthaler, 1990a, 1990b, 1991).

## **2. Lesões da Mucosa Oral na Doença Inflamatória Intestinal**

A frequência de lesões da mucosa oral apresenta uma grande variação nos diversos estudos. Apesar desta variação, a maioria dos estudos relatam uma maior prevalência destas lesões em doentes com DII quando comparados com indivíduos sistemicamente saudáveis (Basu et al., 1975; Grössner-Schreiber et al., 2006; Katz et al., 2003) Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010).

As úlceras aftosas foram as lesões da mucosa oral mais frequentes nesta amostra. No nosso grupo de estudo atingiram os 8,8%, próximo do que tinha já sido reportado por diversos autores (Bogenrieder et al., 2003; Lisciandrano et al., 1996; Mahadevan & Sandborn, 2001) que apontavam para uma prevalência a rondar os 10%. Este facto é suportado pela evidência pré-existente que sugere ser esta a manifestação oral mais comum na DII, com uma taxa de prevalência entre 0,5% e 20%. (Elahi et al., 2012; L. R. Eversole & Silverman, 2004; Field & Allan, 2003; Halme et al., 1993; Leão et al., 2004).

Assim, apesar de não ter havido uma relação estaticamente significativa na nossa amostra a presença de úlceras aftosas deverá alertar os clínicos para a possibilidade de

DII mesmo na ausência de manifestações intestinais (Correll, Wescott, & Jensen, 1981; Frankel, Mostofi, & Lorincz, 1985; Halme et al., 1993; Plauth, Jenss, & Meyle, 1991).

A queilite e o edema gengival, também já previamente citados como possíveis manifestações da DII (Boisnic, 2002; Leão et al., 2004), surgiram na nossa amostra, mas também não demonstraram uma significância estatística que assegure a sua fiabilidade clínica como auxiliar no diagnóstico da DII ou como indicador da sua atividade. Estas lesões foram igualmente descritas na literatura como estando associados à DII nos estudos de Basu et al., (1975) e Grössner-Schreiber et al., (2006).

Outros casos singulares, também evidenciaram a presença de lesões da mucosa oral em doentes com DII, nomeadamente os estudos de Bernstein & McDonald, (1978) relataram dois casos de doentes com DC que apresentavam úlceras aftosas; Field & Tyldesley, (1989) que descreveram a presença de ulcerações orais persistentes, edema gengival e queilite angular; Galbraith, Drolet, Kugathasan, Paller, & Esterly, (2005) que realizaram uma apresentação de 9 casos dos quais três evidenciavam ulcerações orais e Lourenço et al., (2010) que relataram seis casos de doentes com DII com a presença de úlceras aftosas.

Quando analisadas as lesões da mucosa oral em conjunto, observou-se que 8,8% dos doentes do grupo de estudo apresentavam lesões da mucosa oral bem como 3,4% dos doentes do grupo de controlo. Contrariamente a estudos prévios (Basu et al., 1975; Scully et al. 2003; Grossner-schreiber et al., 2006; Elahi et al., 2012), não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o número de lesões da cavidade oral e a DII ( $p=0,159$ ).

Brito et al., (2008) e Habashneh, Khader, Alhumouz, Jadallah, & Ajlouni, (2012) apresentaram resultados semelhantes aos obtidos neste estudo, revelando um número superior de lesões orais nos doentes com DII comparativamente com grupos de controlo mas sem atingirem significância estatística.

Diversos autores já reportaram que as lesões da mucosa oral típicas da DII tendem a surgir particularmente nas fases de maior atividade da doença (Greenstein, Janowitz, & Sachar, 1976; Halme et al., 1993; Scully et al., 1982; Sundh & Hultén, 1982). Na nossa amostra, as úlceras aftosas, demonstraram ser a única lesão da mucosa oral associada à presença de atividade da DII ( $p=0,001$ ).

Este resultado não apresenta um consenso ao nível da literatura, contudo existem diversos estudos que o corroboram. Basu et al. (1975), relativamente a doentes com DC concluíram que estas manifestações orais ocorrem mais comumente durante a doença intestinal ativa, justificando esta correlação com as alterações nos indicadores bioquímicos e hematológicos, nomeadamente a diminuição dos níveis de albumina plasmática e uma menor secreção de IgA salivar, que poderia permitir uma invasão da mucosa oral por antigénios bacterianos levando ao aparecimento destas lesões (Basu et al., 1975). Halme et al., (1993) concluíram também que as lesões orais são mais frequentes em doentes com doença intestinal ativa atribuindo este facto à exacerbação dos processos imunológicos decorrentes da doença intestinal.

No entanto outros autores, não identificaram uma correlação entre estas manifestações orais e a atividade da doença intestinal (Brito et al., 2008; Grössner-Schreiber et al., 2006; Lisciandrano et al., 1996; W J Tremaine, 1998).

Comparando doentes com DC e doentes com CU, não foram encontradas diferenças na frequência de lesões das mucosas orais no presente estudo.

Habashneh et al. (2012), e Brito et al., (2008) à semelhança dos nossos resultados, não encontraram diferenças significativas para prevalência de lesões entre as duas doenças, contradizendo alguns estudos anteriores que sugeriam uma maior prevalência deste tipo de lesões nos doentes com DC (Basu et al., 1975; Beitman et al., 1981; Chaudhry, Philpot, Odell, Challacombe, & Shirlaw, 1999; Ruiz-Roca, Berini-Aytés, & Gay-Escoda, 2005). O mesmo foi também referido no estudo de Katz et al. (2003) em que os autores concluíram que as úlceras aftosas afetavam mais os doentes com DC (44%) do que os doentes com CU (25%).

Outras lesões orais, previamente consideradas como patognomónicas da DII, como a piostomatite vegetante no caso da CU (Chan, Scully, Prime, & Eveson, 1991; Hansen, Silverman, & Daniels, 1983) e da granulomatose orofacial no caso da DC (Basu et al., 1975; Lisciandrano et al., 1996; Plauth et al., 1991) não foram observadas nesta amostra.

O programa regular de vigilância da DII da população em estudo recorrendo às mais recentes terapêuticas farmacológicas poderá justificar a ausência de algumas destas lesões mais severas na nossa amostra.

Estudos mais recentes como os de Brito et al., (2008) e Ruiz-Roca et al., (2005), também não detetaram estas lesões associadas a estes doentes. Na verdade, já vários autores haviam considerado a pioestomatite vegetante como uma manifestação rara (Areias & Garcia e Silva, 1984; Bishop, Brewster, & Antonioli, 1972; Samitz & Greenberg, 1951).

### **3. Doença Periodontal na Doença Inflamatória Intestinal**

Para a avaliação periodontal foi usado o Índice Periodontal Comunitário (IPC). Este índice foi concebido especificamente para estudos epidemiológicos de populações.

Da nossa análise o primeiro aspeto a salientar quando comparamos os valores do IPC do grupo de estudo e do grupo de controlo é a maior prevalência de graus mais acentuados de doença periodontal no grupo de doentes com DII ( $p=0,0001$ ).

Vários autores reportaram também nos seus estudos uma tendência para maior afeção periodontal em doentes com DII, corroborando os nossos resultados (Joan Bevenius, 1988; Habashneh et al., 2012; Lamster, Sonis, Hannigan, & Kolodkin, 1978; Scheper & Brand, 2002; Sigusch, 2004; J. M. Stein et al., 2010; Van Dyke, Dowell, Offenbacher, Snyder, & Hersh, 1986; Vavricka et al., 2013).

Outros estudos que compõem a literatura apresentam resultados semelhantes, embora utilizando metodologias diferentes para a determinação da presença de doença periodontal. Flemmig, Shanahan, & Miyasaki, em 1991, concluíram que doentes com DII apresentam maior suscetibilidade para a doença periodontal moderada. Já Brito et al. em 2008, verificaram que a prevalência de periodontite nos doentes com DC e CU era significativamente maior quando comparada com indivíduos saudáveis.

A existência de maior prevalência de doença periodontal em doentes com DII foi justificada na literatura por diversas premissas, na sua maioria com base em alterações no sistema imunitário. Diversos autores basearam-se na possibilidade destes doentes apresentarem maior suscetibilidade para a doença periodontal devido a uma menor capacidade quimiotática dos fagócitos e neutrófilos (Flemmig et al., 1991; Moráin, Segal, Walker, & Levi, 1981; Segal & Loewi, 1976; Van Dyke et al., 1986; Wandall & Binder, 1982)

Brito et al. (2008) fundamentaram os seus achados no facto de a periodontite e a DII serem doenças multifatoriais resultantes de uma alteração da resposta imunitária que pode ser influenciada por fatores ambientais, ideia também defendida por outros autores (Bouma & Strober, 2003; Denis F Kinane & Bartold, 2007; MacDonald et al., 2000). O facto de ambas as doenças apresentarem fatores chave de destruição tecidual semelhantes, como a ação de citocinas e metaloproteinases também poderá justificar a maior suscetibilidade à doença periodontal por parte destes doentes (Brito et al., 2008; Denis F Kinane & Bartold, 2007).

Cinco anos mais tarde Brito et al., (2013) verificaram que os doentes com DII apresentam níveis mais elevados de bactérias no sulco gengival relacionados com infeções oportunistas. Esta hipótese já tinha sido discutida por van Dyke et al. (1986) que a colonização da cavidade oral por microrganismos específicos desempenhará um papel chave na patogénese da doença periodontal nestes doentes.

Figueredo et al., (2011) concluíram que os padrões de citocinas expressos no fluido crevicular de doentes com DII e indivíduos com periodontite crónica não tratada eram semelhantes, o que poderia indicar que a influencia a expressão de citocinas como IL18, com interferência na patogénese da doença periodontal. Assim, parece existir entre a DII e a doença periodontal um defeito subjacente comum da imunidade inespecífica (Flemmig et al., 1991; Moráin et al., 1981; Segal & Loewi, 1976; Van Dyke et al., 1986; Wandall & Binder, 1982)

A hipótese que a diminuição da ingestão de cálcio poderá estar também associada a uma maior incidência de periodontite e osteoporose na DII foi também já levantada por diversos autores (Inagaki et al., 2001; Yoshihara, Seida, Hanada, & Miyazaki, 2004) dado que uma percentagem significativa destes doentes apresenta uma dieta restrita em produtos lácteos (Grössner-Schreiber et al., 2006).

Tomadas em conjunto, as conclusões acima indiciam uma maior suscetibilidade dos doentes com DII à doença periodontal do que a população em geral.

Quanto à relação entre a doença periodontal e a atividade da DII, os nossos resultados não associaram de forma estatisticamente significativa a fase ativa da doença com o aumento da atividade periodontopatogénica.

Não obstante, é de registar que para a nossa amostra, 88,2% dos doentes em fase ativa da DII registaram um IPC de 3 ou mais, sendo os mais afetados, contra 77,1% do grupo em fase remissiva.

No entanto, Meurman, Halme, Laine, von Smitten, & Lindqvist, (1994), obtiveram uma associação positiva entre atividade da DII e aumento dos níveis de afeção periodontal.

Na análise da nossa amostra, também não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas para a variável Doença Periodontal entre os diagnósticos DC e CU, tendo sido registados valores de IPC de 3 ou mais em 83,1% dos doentes com DC contra 73,0% dos doentes com CU.

No estudo de Grössner-Schreiber et al., (2006) também não foram encontradas diferenças entre doentes com CU e DC quanto à gravidade da doença periodontal.

Foi sugerido previamente que a resposta à placa bacteriana poderia ser diferente nestas duas doenças. Brito et al., (2013) verificaram que os doentes com DC apresentam níveis significativamente mais elevados de bactérias, nas bolsas periodontais inflamadas do que os doentes com CU. São necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

#### **4. Cárie Dentária na Doença Inflamatória Intestinal**

Para a avaliação da prevalência de cárie dentária foi utilizado o índice COPD. Este índice descrito inicialmente por Knutson constitui a referência epidemiológica de qualquer estudo de avaliação da severidade da cárie dentária (Manau, 1996).

Para a nossa amostra, a análise estatística permitiu verificar uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) do índice CPOD entre o grupo de estudo e controlo. No grupo de estudo 60,18% dos doentes com DII obtiveram um *score* de 12 ou mais dentes cariados, perdidos ou obturados, correspondente a uma história de extrema atividade de cárie contra apenas 31,03% do grupo de controlo. Tendo em conta que não houve diferenças significativas entre o grupo de estudo e controlo em relação aos parâmetros que são normalmente considerados como modificadores do valor de CPOD como a idade, a presença de placa bacteriana e a frequência de escovagem,

poderemos considerar a hipótese de esta maior prevalência de cárie se dever a fatores associados à doença intestinal.

Este resultado é corroborado pela literatura. No primeiro estudo sobre a temática executado por Rooney, (1984), a prevalência de cárie dentária em doentes com DC foi também superior. O mesmo resultado foi obtido Brito et al. (2008), que averiguaram os valores de CPOD para a DC e para a CU, detetando uma elevada prevalência de cárie em ambas.

Outros estudos apresentados por Bevenius et al. (1988), Sundh et al. (1989), Halme et al. (1993), Scheper et al. (2002), utilizando parâmetros de aferição diferentes, apresentaram resultados idênticos, em contraste com os do estudo de Grössner-Schreiber et al., (2006) que não verificou diferenças na prevalência de cárie entre doentes com DII e controlos saudáveis.

As causas apontadas para justificar a maior incidência de cárie nestes doentes são variadas, contudo as alterações na dieta são indicadas como principal responsável pela maioria dos autores (Brito et al., 2008; Grössner-Schreiber et al., 2006; Meurman et al., 1994; Rooney, 1984; Scheper & Brand, 2002; Sundh & Emilson, 1989).

Estudos que avaliaram a nutrição dos doentes com DII detetaram um aumento da ingestão de hidratos de carbono refinados (Kasper & Sommer, 1979; Martini & Brandes, 1976; Schütz, Drude, Paulisch, Lange, & Lochs, 2003), pelo facto de serem de mais fácil absorção e causarem menos sintomas gastrointestinais (G Järnerot, Järnmark, & Nilsson, 1983).

A elevada incidência de xerostomia nos doentes com DII (Edgerton, Tabak, & Levine, 1987; Parvinen, Parvinen, & Larmas, 1984), sugere que a diminuição da secreção salivar poderá também estar associada a uma maior incidência de cáries.

A negligência ao nível da higiene oral, as alterações metabólicas causadas pela DII, a má absorção de cálcio e um maior número de microrganismos cariogénicos são outros possíveis fatores apontados para justificar o aumento da prevalência de cárie nestes doentes (Rooney, 1984; Scheper & Brand, 2002).

Os resultados da nossa amostra, não estabeleceram uma relação estatisticamente significativa entre a cárie dentária e a atividade da DII. Halme et al. em 1993 e

posteriormente Meurman et al. em 1994 também estudaram esta associação não tendo verificado uma relação estatisticamente significativa. Mais estudos são necessários para que esta associação seja melhor percebida

Apesar de 66,7% dos doentes com CU terem registado valores de CPOD no intervalo [12 ou +], contra apenas 55,4% dos doentes com DC, esta diferença não se revelou estatisticamente significativa ( $p = 0,191$ ). O mesmo resultado foi obtido por Brito et al. (2008), quando estudou a associação entre a cárie e o diagnóstico da DII, concluindo também não existirem diferenças entre os dois diagnósticos, CU e DC ( $p=0,229$ ).

## **5. Sintomatologia Oral na Doença Inflamatória Intestinal**

Na nossa amostra, 54,9% dos doentes relataram a ocorrência de sintomatologia oral contra apenas 29,3% do grupo de controlo, esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,011$ ). Estes relatos dividiram-se em halitose regurgitação, sabor ácido, xerostomia, disfagia e disgêusia.

Poucos autores se debruçaram sobre a relação a DII e a sintomatologia oral. O estudo de Katz et al. (2003) foi o primeiro de relevância a estabelecer essa relação numa amostra de 54 doentes com DII e 42 indivíduos saudáveis. À semelhança dos nossos resultados, este estudo concluiu que os doentes com DII eram mais propensos a experienciar sintomas como halitose, disfagia, sabor ácido, xerostomia e disgêusia. Elahi, Telkabadi, Samadi, & Vakili (2012), confirmaram esta associação em doentes com CU.

Em relação à atividade da DII, na nossa amostra verificou-se uma maior presença de sintomatologia oral no período ativo da doença, tendo essa diferença sido estatisticamente significativa ( $p=0,011$ ), 70,6% dos casos em fase ativa contra apenas 52,1% dos doentes em fase remissiva. A disfagia ( $p = 0,018$ ), assim como a regurgitação ( $p=0,044$ ), e sabor ácido ( $p = 0,038$ ), foram os sintomas associados estatisticamente à fase ativa. Katz e os seus colaboradores (2003) também observaram uma maior incidência de sintomatologia nos períodos de atividade da DII.

Quando comparamos os sintomas orais dos doentes com DC e com CU, concluímos não existirem diferenças significativas entre estas duas doenças intestinais (56,9% em DC e 52,1% em CU). Resultados semelhantes tinham já sido divulgados no mesmo artigo de

Katz et al. (2003) em que os autores verificaram que ambas as doenças apresentam uma maior prevalência de sintomatologia oral quando comparadas com o grupo de controle, não existindo no entanto diferenças significativas entre si.

## **6. Terapêutica Farmacológica e as Alterações da Cavidade Oral**

No que concerne à terapêutica farmacológica os nossos resultados demonstram que os salicilatos foram os fármacos com menos efeitos adversos entre as modalidades terapêuticas analisadas. Em relação à presença de lesões das mucosas orais apenas 7,69% dos doentes medicados com salicilatos foram afetados. Para os sintomas orais, comparativamente aos restantes regimes terapêuticos, foram também os que menos efeitos adversos registaram. No mesmo sentido, Cullen, Donnellan, Long, Forry, & Murray, (2010), verificaram que os aminossalicilatos eram considerados a terapêutica farmacológica mais segura e com menos efeitos secundários. Já no fim da década de 80 e início da década de 90, outros autores (Mahida & Jewell, 1990; Rasmussen et al., 1987) tinham reportado a segurança e comodidade destes fármacos.

O índices CPOD e IPC não pareceram ser afetados por nenhum tipo de medicação em específico não tendo havido diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes regimes terapêuticos para estes parâmetros.

Em relação aos corticosteroides, os resultados obtidos para a nossa amostra mostraram que os doentes que seguiam este regime terapêutico eram mais afetados tanto por lesões da mucosa oral (22,22%), como por sintomatologia oral (66,67%). O estudo de Cullen, et al. (2010) também demonstrou que este tipo de medicação é menos inócua que os salicilatos. Artigos publicados no início de 2000, (Carter et al., 2004; S B Hanauer & Kane, 2000), revelaram que embora sejam eficazes no controlo da doença os corticosteroides têm como principal desvantagem os efeitos secundários que ocorrem em mais de metade dos doentes. No seu estudo de 2013, Beeraka et al., concluíram que o uso prolongado de corticosteroides pode aumentar a suscetibilidade a infeções orais assim como pode alterar o metabolismo ósseo contribuindo assim para maior suscetibilidade a problemas periodontais.

Em relação à terapêutica biológica, os 18 doentes medicados com este grupo farmacológico mostraram-se, a par dos corticosteroides, como o grupo mais afetado por sintomatologia oral.

Thomas & Lodhia, (2014) quando se debruçaram sobre a utilização de adalimumab e infliximab no tratamento da DII chamaram a atenção para os possíveis efeitos adversos. O risco de complicações infecciosas também já havia sido referido por outros autores (Colombel et al., 2004; Song et al., 2014).

Em relação à terapêutica com imunossuppressores, os doentes na nossa amostra não revelaram relação estatisticamente significativa com nenhum dos parâmetros orais em estudo revelando-se relativamente semelhante aos restantes regimes terapêuticos. Thomas e Lodhia, (2014), publicaram recentemente um estudo em que consideraram significativos os efeitos adversos causados pela Azatioprina, sendo que em 9,3% dos casos, os efeitos adversos foram suficientemente severos para suspender a terapêutica.

De referir que na nossa amostra de doentes com DII (n=113), 13 doentes não estavam a ser medicados. Este subgrupo de doentes DII sem medicação apresentou o melhor resultado em relação à presença de lesões das mucosas e sintomas orais. Baseados nos estudos de Parvinen, Parvinen, & Larmas, (1984) e Sreebny & Schwartz, (1997) sobre as implicações do uso prolongado destes tipos de medicação, Elahi et al., (2012) concluíram também que os fármacos mais comumente utilizados no tratamento das doenças intestinais podem ter efeitos secundários significativos ao nível da cavidade oral.

## **7. Hábitos Tabágicos na Doença Inflamatória Intestinal**

Não foi estabelecida nenhuma relação entre os hábitos tabágicos e as lesões da mucosa oral, a sintomatologia oral, ou os índices CPOD e IPC.

Quando analisamos a relação entre hábitos tabágicos e a presença de lesões das mucosas orais, apesar de na nossa amostra, os não-fumadores terem sido os mais afetados com 9,57%, contra 5,26% dos fumadores, não encontramos diferenças estatisticamente significativas.

Em relação à sintomatologia oral, 57,89% dos doentes fumadores relataram sintomas contra 54,26% dos não-fumadores, não tendo sido reveladas, para esta variável, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Os nossos resultados apresentaram-se relativamente próximos para os valores médios do IPC dos fumadores e não-fumadores, com os primeiros a mostrar um valor ligeiramente superior.

Para este parâmetro, o estudo de Brito, et al. (2008) concluiu que os doentes fumadores apresentaram um maior grau de perda de inserção periodontal quando comparados com os não-fumadores. Concluíram assim que o tabaco é um fator modificador da ocorrência de periodontite nos doentes com DII.

O tabaco parece agravar a resposta inflamatória, com um aumento da libertação de mediadores inflamatórios. Estes resultados parecem suportar a hipótese de que o tabaco tem um impacto negativo sobre as diversas doenças inflamatórias, incluindo a periodontite e a doença de Crohn (Johannsen, Susin, & Gustafsson, 2014).

Em relação ao índice CPOD os resultados da nossa amostra não diferem dos anteriormente publicados (Brito, 2008), que concluiu também não existirem diferenças estatisticamente significativas quando comparadas estas variáveis.

## **8. Duração Clínica da Doença Inflamatória Intestinal**

A avaliação da duração clínica da DII como fator modificador das alterações presentes na cavidade oral destes doentes foi um dos tópicos inovadores da presente investigação. Os estudos publicados sobre este tópico refletem maioritariamente as manifestações intestinais da doença e não as orais.

No presente estudo, quando consideradas as lesões das mucosas orais, foi possível verificar uma tendência para o aumento da sua incidência no decurso da doença.

Relativamente à sintomatologia oral, registou-se uma tendência para a diminuição da sua incidência ao longo do curso da DII, o que não foi citado por nenhum outro autor até à data.

Já para os índices CPOD e IPC os nossos dados demonstraram uma relação linear entre a duração clínica da DII e o aumento dos seus valores médios, no entanto é necessário ter em conta que os doentes com maior duração de doença apresentavam uma média de idades mais elevada. O fator idade, está associado a um agravamento da doença periodontal e da cárie (Broadbent, Thomson, Boyens, & Poulton, 2014; Srivastava, Gupta, Mathur, Goswami, & Nongkynrih, 2013).

## **9. Considerações Finais**

Os resultados do presente estudo demonstram claramente que os doentes com DII apresentam uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças orais do que a população em geral, aqui representada pelo grupo de controlo.

No entanto, esta associação nem sempre é reconhecida tanto pelos médicos dentistas como pelos gastroenterologistas.

Nesse sentido, a sensibilização dos profissionais de saúde envolvidos e a implementação de um protocolo preventivo deverá ser o ponto de partida para o desenvolvimento de ações coerentes de assistência com estes doentes.

É importante que os doentes tomem conhecimento que a DII poderá ter um impacto negativo nas funções básicas da cavidade oral, podendo afetar a normal mastigação, deglutição e fonação ou até cursar com dor.

Inicialmente, será desejável que estes doentes recebam a influência de ações de promoção de saúde oral. Estas ações poderão iniciar nas consultas individualizadas de Doença Inflamatória dos diversos hospitais centrais.

A vigilância da saúde oral destes doentes terá de ser constante devendo estes ser incentivados a manter níveis de higiene oral próximos do ideal.

No caso de inflamações severas já instaladas, particularmente nos períodos de atividade da DII, que dificultem a intensificação dos cuidados de higiene oral requeridos, o uso adicional de analgésicos ou anestésicos tópicos pode ser recomendado.

A dieta dos doentes deverá ser ajustada à sua capacidade mastigatória para aumentar a probabilidade de ser tolerada, particularmente na presença de lesões da mucosa oral.

No que toca à ingestão de açúcares, a substituição por adoçantes é aconselhada, sendo o mais recomendado o xilitol. Este adoçante é um hidrato de carbono não digerível por *Streptococcus mutans*, o principal agente da cárie dentária.

Em suma, as doenças orais deverão ser considerados como um componente crítico no tratamento destes doentes. Uma abordagem multidisciplinar poderá ser a chave para o sucesso na gestão das complicações orais da DII especialmente nos períodos de atividade da doença

## **10.Limitações do presente estudo**

Sendo transversal, o presente estudo não permite aferir se a DII precedeu a ocorrência das doenças orais observadas nos participantes.

Outra limitação, prende-se com a proveniência da amostra ser toda do mesmo hospital não nos garantindo que os resultados são extrapoláveis para o restante território nacional.

Recomendamos na continuação desta investigação, um estudo longitudinal, multicêntrico, que permita avaliar os efeitos do estabelecimento de um protocolo sistematizado e orientado para a melhoria saúde oral destes doentes.



## **CAPÍTULO VI - CONCLUSÕES**



## Conclusões

As lesões da mucosa oral mostraram uma associação positiva com a atividade da DII, sendo mais prevalentes nos períodos ativos da doença. As úlceras aftosas foram a expressão mais significativa deste grupo de manifestações.

A DII demonstrou associação positiva com a cárie dentária e com a doença periodontal. Verificou-se que os doentes com DII apresentaram valores dos índices CPOD e IPC significativamente mais elevados do que os do grupo de controlo.

A sintomatologia oral mostrou associação positiva com a DII, tendo o grupo de estudo apresentado um número significativamente maior de sintomas. A disfagia foi sintoma mais referido pelos doentes do grupo de estudo. A atividade clínica da DII demonstrou aumentar de forma significativa a ocorrência de sintomas sendo a regurgitação, o sabor ácido e a disfagia os que mais afetaram os doentes durante a fase ativa da doença.

Entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa não existiram diferenças em nenhum dos parâmetros pesquisados neste estudo.

A terapêutica farmacológica administrada a estes doentes não revelou alterar de forma significativa os parâmetros pesquisados. No entanto os corticosteroides, mostraram ser a terapêutica farmacológica mais propensa a efeitos adversos orais e os salicilatos os mais seguros.

Os hábitos tabágicos não se mostraram como um fator modificador das alterações orais nos doentes da nossa amostra.

Finalmente, as lesões da mucosa oral demonstraram uma tendência para aumentar no decurso da doença enquanto a sintomatologia demonstrou uma tendência para diminuir ainda que não de uma forma estatisticamente significativa. Os índices CPOD e IPC demonstraram uma tendência para aumentar com a duração clínica da DII, no entanto o aumento da idade média dos participantes ao longo do curso da doença deve também ser tido em consideração.

Foi possível verificar na população estudada que existe relação entre as alterações da cavidade oral e a DII. De uma forma geral estes doentes apresentam um maior risco de sofrer de afeções da cavidade oral..



## **BIBLIOGRAFIA**



- Abraham, N., Selby, W., Lazarus, R., & Solomon, M. (2003). Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *18*(2), 139–46.
- Albandar, J. M., & Rams, T. E. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology 2000*, *29*, 7–10.
- Allgayer, H. (1992). Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterology Clinics of North America*, *21*(3), 643–58.
- Allgayer, H., & Kruis, W. (2002). Aminosalicylates: potential antineoplastic actions in colon cancer prevention. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *37*(2), 125–31.
- Almeida, C., Emílio, M., Möller, I., & Marthaler, T. (1990a). 1º Inquérito Nacional Explorador de Prevalência das Doenças e Necessidades de Tratamento na Cavidade Oral. I Parte. *Revista Portuguesa de Estomatologia E Cirurgia Maxilofacial*, *31*, 137–49.
- Almeida, C., Emílio, M., Möller, I., & Marthaler, T. (1990b). 1º Inquérito Nacional Explorador de Prevalência das Doenças e Necessidades de Tratamento na Cavidade Oral. II Parte. *Revista Portuguesa de Estomatologia E Cirurgia Maxilofacial*, *31*, 215–30.
- Almeida, C., Emílio, M., Möller, I., & Marthaler, T. (1991). 1º Inquérito Nacional Explorador de Prevalência das Doenças e Necessidades de Tratamento na Cavidade Oral. III Parte. *Revista Portuguesa de Estomatologia E Cirurgia Maxilofacial*, *32*, 9–22.
- Ananthakrishnan, A. N. (2013). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, *9*(6), 367–74.
- Angelini, G., Cavallini, G., Bovo, P., Brocco, G., Castagnini, a, Lavarini, E., ... Scuro, L. a. (1988). Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *International Journal of Pancreatology : Official Journal of the International Association of Pancreatology*, *3*(2-3), 185–93. doi:10.1007/BF02798930
- Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, a, & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *40 Suppl 2*, S253–9. doi:10.1016/S1590-8658(08)60534-4
- Areias, E., & Garcia e Silva, L. (1984). Skin manifestations in non-specific inflammatory diseases of the intestines. *Acta Médica Portuguesa*, *5*(6), 189–92.

- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4(1), 1–6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1
- Babb, R. R. (1988). Corticosteroids in ulcerative colitis: a skeptical view. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(4), 365–7.
- Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., Van Assche, G., D' Haens, G., Carbonez, A., & Rutgeerts, P. (2003). Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 348(7), 601–8. doi:10.1056/NEJMoa020888
- Baker, D. E. (2001). Budesonide modified-release capsules. *Reviews in Gastroenterological Disorders*, 1(3), 147–55.
- Balakrishnan, M., Simmonds, R. S., & Tagg, J. R. (2000). Dental caries is a preventable infectious disease. *Australian Dental Journal*, 45(4), 235–45.
- Barthet, M., Hastier, P., Bernard, J. P., Bordes, G., Frederick, J., Allio, S., ... Sahel, J. (1999). Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *The American Journal of Gastroenterology*, 94(8), 2141–8. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01287.x
- Basu, M. K., Asquith, P., Thompson, R. A., & Cooke, W. T. (1975). Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut*, 16, 249–254.
- Baumgart, D. C. (2009). The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(8), 123–33. doi:10.3238/arztebl.2009.0123
- Baumgart, D. C., Pintoffl, J. P., Sturm, A., Wiedenmann, B., & Dignass, A. U. (2006). Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(5), 1048–56. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00524.x
- Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., Cattan, S., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (2001). Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(7), 2113–6. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x
- Beeraka, S. S., Natarajan, K., Patil, R., Manne, R. K., Prathi, V. S., & Kolaparathi, V. S. K. (2013). Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health. *Dental Research Journal*, 10(5), 666–73.
- Beitman, R. G., Frost, S. S., & Roth, J. L. (1981). Oral manifestations of gastrointestinal disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 26(8), 741–7.
- Bernstein, M. L., & McDonald, J. S. (1976). Oral lesions in Crohn's disease: Report of two cases and update of the literature.

- Bernstein, M. L., & McDonald, J. S. (1978). Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 46(2), 234–45.
- Best, W. R. (2006). Predicting the Crohn's Disease Activity Index From the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory Bowel Disease*, 12(4), 304–310.
- Best, W. R., Bectel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F. (1976). Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70(3), 439–44.
- Betteridge, J. D., Armbruster, S. P., Maydonovitch, C., & Veerappan, G. R. (2013). Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(7), 1421–7. doi:10.1097/MIB.0b013e318281334d
- Bevenius, J. (1988). Caries risk in patients with Crohn's disease : A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 65(3), 304–307.
- Bevenius, J. (1988). Caries risk in patients with Crohn's disease: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 65(3), 304–7.
- Bezerra, A. C. B., & Toledo, O. A. (1999). A nutrição, dieta e cárie. In *Promoção de saúde bucal* (2nd ed., pp. 43–67). São Paulo: Artes Médicas.
- Bianchi Porro, G., Petrillo, M., & Ardizzone, S. (1990). Cyclosporin treatment for severe active ulcerative colitis. *Lancet*, 336(8712), 439.
- Bishop, R. P., Brewster, A. C., & Antonioli, D. A. (1972). Crohn's disease of the mouth. *Gastroenterology*, 62(2), 302–6.
- Bogenrieder, T., Rogler, G., Vogt, T., Landthaler, M., & Stolz, W. (2003). Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 206(3), 273–8. doi:68900
- Bogges, K. a, & Edelstein, B. L. (2006). Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Maternal and Child Health Journal*, 10(5 Suppl), S169–74. doi:10.1007/s10995-006-0095-x
- Boisnic, S. (2002). Cheilitis. *La Revue Du Praticien*, 52(4), 370–4.
- Bouma, G., & Strober, W. (2003). The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Immunology*, 3(7), 521–33. doi:10.1038/nri1132
- Boutaga, K., van Winkelhoff, A. J., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & Savelkoul, P. H. M. (2006). The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(6), 427–33. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00925.x

- Bravo-Pérez, M., Frias-Bulhosa, J., Casals-Peidró E., Duarte F., Scapini C. (2014) Propostas de medidas em Espanha e Portugal para a prevenção e tratamento não invasivo da cárie em clínica dentária. *Jada*, 14(2), 22-26
- Bridger, S., Lee, J. C. W., Bjarnason, I., Jones, J. E. L., & Macpherson, a J. (2002). In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*, 51(1), 21–25. doi:10.1136/gut.51.1.21
- Brito, F., de Barros, F. C., Zaltman, C., Carvalho, A. T. P., Carneiro, A. J. D. V., Fischer, R. G., ... Figueredo, C. M. D. S. (2008). Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 555–60. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x
- Brito, F., Zaltman, C., Carvalho, A. T. P., Fischer, R. G., Persson, R., Gustafsson, A., & Figueredo, C. M. S. (2013). Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(2), 239–45. doi:10.1097/MEG.0b013e32835a2b70
- Broadbent, J. M., Thomson, W. M., Boyens, J. V, & Poulton, R. (2014). Updated information and services including high-resolution figures, can be found in the online version of this article at:
- Brullet, E., Bonfill, X., Urrútia, G., Ruiz Ochoa, V., Cueto, M., Clofent, J., ... Obrador, A. (1998). Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease. *Medicina Clínica*, 110(17), 651–6.
- Byrd, J. a, Bruce, A. J., & Rogers, R. S. (2003). Glossitis and other tongue disorders. *Dermatologic Clinics*, 21(1), 123–34.
- Cabré, E., & Gassull, M. a. (2003). Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6(5), 569–76. doi:10.1097/01.mco.0000087977.83880.8f
- Campieri, M., & Gionchetti, P. (1999). Editorial: Probiotics in Inflammatory Bowel Disease : New Insight to Pathogenesis or Possible Therapeutic Alternative? *Gastroenterology*, 116, 1246–1249.
- Candy, S., Wright, J., Gerber, M., Adams, G., Gerig, M., & Goodman, R. (1995). A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 12(7), 1232. doi:10.1097/00042737-199512000-00025
- Caprilli, R., Carratù, R., & Babbini, M. (1975). Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *The American Journal of Digestive Diseases*, 20(2), 115–20.
- Carbonnel, F., Boruchowicz, A., Duclos, B., Souli, J. C., Lerebours, E., Mann, M. L. I., ... Gendre, J. P. (1996). Intravenous Cyclosporine in Attacks of Ulcerative Colitis

- Short Term and Long-Term Responses. *Digestive Diseases and Sciences*, 12(12), 2471–2476.
- Carter, M. J., Lobo, a J., & Travis, S. P. L. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53 Suppl 5, V1–16. doi:10.1136/gut.2004.043372
- Chan, S. W., Scully, C., Prime, S. S., & Eveson, J. (1991). Pyostomatitis vegetans: oral manifestation of ulcerative colitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 72(6), 689–92.
- Chapman, R. W., Selby, W. S., & Jewell, D. P. (1986). Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*, 27(February), 1210–1212.
- Chaudhry, S. I., Philpot, N. S., Odell, E. W., Challacombe, S. J., & Shirlaw, P. J. (1999). Pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic ulcerative colitis: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 87(3), 327–30.
- Cho, J. H. (2008). Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 14(3), 338–47.
- Cohen, R. D., Woseth, D. M., Thisted, R. a, & Hanauer, S. B. (2000). A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(5), 1263–76. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01940.x
- Colombel, J.-F., Loftus, E. V., Tremaine, W. J., Egan, L. J., Harmsen, W. S., Schleck, C. D., ... Sandborn, W. J. (2004). The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 126(1), 19–31. doi:10.1053/j.gastro.2003.10.047
- Correll, R. W., Wescott, W. B., & Jensen, J. L. (1981). Recurring, painful oral ulcers. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 103(3), 497–8.
- Cowson, R., & Odell, E. (2002). *Oral Pathology an Oral Medicine* (7th ed.). Toronto: Churchill Livingstone.
- Crohn, B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. (1932). Regional enteritis. A pathological and clinical entity. *JAMA*, 99, 1323.
- Cullen, G., Donnellan, F., Long, S., Forry, M., & Murray, F. E. (2010). Perceptions of medication safety among patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45(9), 1076–83. doi:10.3109/00365521.2010.490595
- Cunliffe, R. N., & Scott, B. B. (2002). Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(4), 647–62.

- Cutress, T. W., Ainamo, J., & Sardo-Infirri, J. (1987). The community periodontal index of treatment needs (CPITN) procedure for population groups and individuals. *International Dental Journal*, 37(4), 222–33.
- Dahiya, P., Kamal, R., & Gupta, R. (2012). Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(1), 88–93. doi:10.4103/2230-8210.91200
- Daley, T. D., & Armstrong, J. E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 21(4), 241–4.
- Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrri, F., Fedeli, G., ... Gasbarrini, A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 11(46), 7227–36.
- Dansinger, M. (2014). *WebMD Medical Reference*. Retrieved September 26, 2014, from <http://www.webmd.com/heartburn-gerd/guide/acid-reflux-symptoms?page=2>
- Das, K. M., & Biancone, L. (2008). Is IBD an autoimmune disorder? *Inflammatory Bowel Diseases*, 14 Suppl 2, S97–101. doi:10.1002/ibd.20723
- Dasso, J. F., & Howell, M. D. (1997). Neonatal appendectomy impairs mucosal immunity in rabbits. *Cellular Immunology*, 182(1), 29–37. doi:10.1006/cimm.1997.1216
- De Ley, M., de Vos, R., Hommes, D. W., & Stokkers, P. (2007). Fish oil for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD005986. doi:10.1002/14651858.CD005986.pub2
- Delong, L., & Burkhart, N. (2008). *General and Oral Pathology*. Baltimore: Lippincot, Williams & Wilkins.
- Demling, L. (1994). Is Crohn's disease caused by antibiotics? *Hepato-Gastroenterology*, 41(6), 549–51.
- Derijks, L. J. J., Gilissen, L. P. L., Hooymans, P. M., & Hommes, D. W. (2006). Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(5), 715–29. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02980.x
- Dombal, F. T. (1986). The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. In F. T. Dombal, J. Myren, I. A. D. Bouchier, & G. Watkinson (Eds.), *Inflammatory Bowel Disease - Some International Data and Reflections*. Oxford: Oxford University Press.
- Dudeney, T. P. (1969). Crohn's disease of the mouth. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(12), 1237.

- Duerksen, D. R., & Bernstein, C. N. (2006). Nutritional therapy for Crohn's disease: Is it for adults? In D. Irving, D. Rampton, & F. Shanahan (Eds.), *Clinical Dilemmas in Inflammatory Bowel Disease*. New York: Blackwell Publishers.
- Duggan, A. E., Usmani, I., Neal, K. R., & Logan, R. F. (1998). Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut*, *43*(4), 494–8.
- Economou, M., Filis, G., Tsianou, Z., Alamanos, J., Kogevinas, A., Masalas, K., ... Tsianos, E. V. (2007). Crohn's disease incidence evolution in North-western Greece is not associated with alteration of NOD2 / CARD15 variants. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *13*(38), 5116–5120.
- Edgerton, M., Tabak, L. A., & Levine, M. J. (1987). Saliva: a significant factor in removable prosthodontic treatment. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *57*(1), 57–66.
- Egan, L. J., & Sandborn, W. J. (2004). Advances in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, *126*(6), 1574–81.
- Ekbohm, A. (2004). The Epidemiology of IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, *10*, S32–S34. doi:10.1097/00054725-200402001-00007
- Ekbohm, A., Helmick, C., Zack, M., & Adami, H.-O. (1990). Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *323*(18), 1228–33.
- Elahi, M., Telkabadi, M., Samadi, V., & Vakili, H. (2012). Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, *5*(3), 155–60.
- Eversole, L. (2004). Doenças do fígado e do trato gastrointestinal. In S. Silverman Jr., L. Eversole, & E. Truelove (Eds.), *Fundamentos de medicina oral* (pp. 54–60). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Eversole, L. R., & Silverman, S. (2004). Swellings and Tumors of the Oral Cavity and Face.
- Farmer, R. G., Hawk, W. A., & Turnbull, R. B. (1972). Crohn's disease of the duodenum (transmural duodenitis): clinical manifestations. Report of 11 cases. *The American Journal of Digestive Diseases*, *17*(3), 191–8.
- Farmer, R. G., Hawk, W. A., & Turnbull, R. B. (1975). Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, *68*(4 Pt 1), 627–35.
- Farrell, R. J., Alsahli, M., Jeen, Y.-T., Falchuk, K. R., Peppercorn, M. A., & Michetti, P. (2003). Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, *124*(4), 917–24. doi:10.1053/gast.2003.50145

- Farrokhyar, F., Swarbrick, E. T., & Irvine, E. J. (2001). A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36(1), 2–15.
- Fatahzadeh, M. (2009). Inflammatory bowel disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 108(5), e1–10. doi:10.1016/j.tripleo.2009.07.035
- Fauci, A. S., Braunwald, E., Isselbacher, K. J., Wilson, J. D., Martin, J. B., & Kasper, D. L. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw Hill, Health; Professions Division.
- Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Irvine, E. J., Wild, G., Sutherland, L., Steinhart, A. H., ... McDonald, J. W. (2000). A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 342(22), 1627–32. doi:10.1056/NEJM200006013422202
- Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., Irvine, E. J., Wild, G., Sutherland, L., ... Hopkins, M. (1995). Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 332(5), 292–7. doi:10.1056/NEJM199502023320503
- Featherstone, J. D. (2000). The science and practice of caries prevention. *Journal of the American Dental Association* (1939), 131(7), 887–99.
- Fejerskov, O., & Kidd, E. (2008). *Dental Caries: The Disease and its Clinical Management* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Munksgaard Lda.
- Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Perillo, L., Dell'Ermo, A., & Cirillo, N. (2009). Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 14(3), E114–7.
- Fernández-Banares, F., Cabré, E., Esteve-Comas, M., & Gassull, M. A. (n.d.). How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 19(5), 356–64.
- Fernández-Bañares, F., Hinojosa, J., Sánchez-Lombrana, J. L., Navarro, E., Martínez-Salmerón, J. F., García-Pugés, A., ... Gassull, M. A. (1999). Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *The American Journal of Gastroenterology*, 94(2), 427–33. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.872\_a.x
- Ferreira, C., Almeida, S., Tavares, M., Amil, J., Machado, C., & Tavela-veloso, F. (2005). NOD2 / CARD15 and TNFA , but not IL1B and IL1RN , Are Associated with Crohn's Disease, *11*(4), 331–339.

- Ficarra, G., Cicchi, P., Amorosi, A., & Piluso, S. (1993). Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 75(2), 220–4.
- Field, E. A., & Allan, R. B. (2003). Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10), 949–62.
- Field, E. A., & Tyldesley, W. R. (1989). Oral Crohn's disease revisited--a 10-year-review. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 27(2), 114–23.
- Figueredo, C. M., Brito, F., Barros, F. C., Menegat, J. S. B., Pedreira, R. R., Fischer, R. G., & Gustafsson, a. (2011). Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 46(1), 141–6. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01303.x
- Flamenbaum, M., Zénut, M., Aublet-Cuvelier, B., Larpent, J. L., Fabre, P., Abergel, A., ... Bommelaer, G. (1997). [Incidence of inflammatory bowel diseases in the department of Puy-de-Dôme in 1993 and 1994. EPIMICI. Epidémiologie des Maladies Inflammatoires Cryptogenétiques de l'Intestin group]. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 21(6-7), 491–6.
- Flanagan, W. M., Corthésy, B., Bram, R. J., & Crabtree, G. R. (1991). Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature*, 352(6338), 803–7. doi:10.1038/352803a0
- Flemmig, T. F., Shanahan, F., & Miyasaki, K. T. (1991). Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(9), 690–7.
- Frankel, D. H., Mostofi, R. S., & Lorincz, A. L. (1985). Oral Crohn's disease: report of two cases in brothers with metallic dysgeusia and a review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 12(2 Pt 1), 260–8.
- Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lamp, K. C. (1997). Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*, 54(5), 679–708.
- Freire, P., Portela, F., Ferrão, J., Donato, M. M., Sousa, H. T., Ferreira, M., & Leitão, M. C. (2007). Mutações do gene CARD15 na doença inflamatória intestinal: incidência e análise genótipo-fenótipo. *GE - Jornal Português de Gastrenterologia*, 14(20).
- Freitas, D. (2002). *Doenças do Aparelho digestivo*. Coimbra: Astrazeneca.
- Frisch, M., Johansen, C., Mellekjaer, L., Engels, E. A., Gridley, G., Biggar, R. J., & Olsen, J. H. (2001). Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery*, 130(1), 36–43. doi:10.1067/msy.2001.115362

- Frisch, M., Pedersen, B. V., & Andersson, R. E. (2009). Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*, *338*(b716), 1–10. doi:10.1136/bmj.b716
- Fuller, R. (1992). *Probiotics. The scientific basis*. London: Chapman & Hall.
- Galbraith, S. S., Drolet, B. a, Kugathasan, S., Paller, A. S., & Esterly, N. B. (2005). Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*, *116*(3), e439–44. doi:10.1542/peds.2004-2281
- García Rodríguez, L. A., González-Pérez, A., Johansson, S., & Wallander, M.-A. (2005). Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *22*(4), 309–15. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02564.x
- Gasche, C., Scholmerich, T., Brynskov, J., Haens, D., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., ... Sutherland, L. R. (2000). A Simple Classification of Crohn ' s Disease : Report of the, *6*(1), 8–15.
- Gassull, M., Gomollón, F., Hinojosa, J., & Obrador, A. (2007). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal* (3rd ed.). Madrid: Arán Ediciones.
- GEDII. (2008). *Doença Inflamatória Intestinal - Tópicos de Relevância Clínica*. (F. Magro & F. Portela, Eds.).
- Gent, A. E., Hellier, M. D., Grace, R. H., Swarbrick, E. T., & Coggon, D. (1994). Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*, *343*(8900), 766–7.
- Gibbons, R. J., & van Houte, J. (1975). Dental caries. *Annual Review of Medicine*, *26*, 121–36. doi:10.1146/annurev.me.26.020175.001005
- Gibson, P. R., Fixa, B., Pekárková, B., Bátorvský, M., Radford-Smith, G., Tibitanzl, J., ... Greinwald, R. (2006). Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *23*(7), 1017–26. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02861.x
- Gilat, T., Fireman, Z., Grossman, A., Hacoheh, D., Kadish, U., Ron, E., ... Lilos, P. (1988). Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology*, *94*(4), 870–7.
- Gilat, T., Suissa, A., Leichtman, G., Delpre, G., Pavlotzky, M., Grossman, A., & Fireman, Z. (1987). A comparative study of metronidazole and sulfasalazine in active, not severe, ulcerative colitis. An Israeli multicenter trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *9*(4), 415–7.
- Godet, P. G., May, G. R., & Sutherland, L. R. (1995). Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*, *37*(5), 668–73.

- Green, J. C., & Vermillion, J. R. (1964). The Simplified Oral Hygiene Index. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 68, 7–13.
- Green, J. R. B., Mansfield, J. C., Gibson, J. A., Kerr, G. D., & Thornton, P. C. (2002). A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g daily, and sulfasalazine, 3 g daily, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(1), 61–8.
- Greenberg, G. R., Feagan, B. G., Martin, F., Sutherland, L. R., Thomson, A. B., Williams, C. N., ... Persson, T. (1994). Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 331(13), 836–41. doi:10.1056/NEJM199409293311303
- Greenfield, S. M., Green, A. T., Teare, J. P., Jenkins, A. P., Pouchard, N. A., Ainley, C. C., & Thompson, R. P. (1993). A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 7(2), 159–66.
- Greenstein, A. J., Janowitz, H. D., & Sachar, D. B. (1976). The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*, 55(5), 401–12.
- Griffiths, A., Ledder, O., & Turner, D. (2014). Omega 3 fatty acids ( fish oil ) for maintenance of remission in Crohn ' s disease ( Review ). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Griffiths, A. M., Ohlsson, A., Sherman, P. M., & Sutherland, L. R. (1995). Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 108(4), 1056–67.
- Grössner-Schreiber, B., Fetter, T., Hedderich, J., Kocher, T., Schreiber, S., & Jepsen, S. (2006). Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(7), 478–84. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00942.x
- Gschwantler, M., Kogelbauer, G., Klose, W., Bibus, B., Tscholakoff, D., & Weiss, W. (1995). The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 108(4), 1246–9.
- Gupta, S., Keshavarzian, A., & Hodgson, H. J. (1984). Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet*, 2(8414), 1277–8.
- Habashneh, R. a, Khader, Y. S., Alhumouz, M. K., Jadallah, K., & Ajlouni, Y. (2012). The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *Journal of Periodontal Research*, 47(3), 293–8. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01431.x
- Hafraoui, S., Dewit, O., Marteau, P., Cosnes, J., Colombel, J.-F., Modigliani, R., ... Lémann, M. (2002). Mycophenolate mofetil in refractory Crohn's disease after

- failure of treatments by azathioprine or methotrexate. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 26(1), 17–22.
- Halme, L., Meurman, J. H., Laine, P., von Smitten, K., Syrjänen, S., Lindqvist, C., & Strand-Pettinen, I. (1993). Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 76(2), 175–81.
- Hammond, A., Andus, T., Gierend, M., Ecker, K.-W., Scholmerich, J., & Herfarth, H. (n.d.). Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepato-Gastroenterology*, 51(59), 1345–9.
- Hanauer, S. B. (1998). Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflammatory Bowel Diseases*, 4(2), 79–83.
- Hanauer, S. B. (2004). Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 1(1), 26–31. doi:10.1038/ncpgasthep0031
- Hanauer, S. B. (2005). The case for using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: pro. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11(6), 609–12.
- Hanauer, S. B., & Kane, S. (2000). The pharmacology of anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. In S. Kirsner (Ed.), *Inflammatory Bowel Disease* (pp. 510–28). Philadelphia: Saunders Publishing.
- Hanauer, S. B., & Strömberg, U. (2004). Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2(5), 379–88.
- Hancock, L., Windsor, A. C., & Mortensen, N. J. (2006). Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 8 Suppl 1, 10–4. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00986.x
- Hansen, L. S., Silverman, S., & Daniels, T. E. (1983). The differential diagnosis of pyostomatitis vegetans and its relation to bowel disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 55(4), 363–73.
- Hart, A. R., Luben, R., Olsen, A., Tjønneland, A., Linseisen, J., Nagel, G., ... Bingham, S. (2008). Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Digestion*, 77(1), 57–64. doi:10.1159/000121412
- Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1(8167), 514.

- Hassard, P. V, Vasiliauskas, E. A., Kam, L. Y., Targan, S. R., & Abreu, M. T. (2000). Efficacy of mycophenolate mofetil in patients failing 6-mercaptopurine or azathioprine therapy for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6(1), 16–20.
- Hegnhøj, J., Hansen, C. P., Rannem, T., Søbirk, H., Andersen, L. B., & Andersen, J. R. (1990). Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut*, 31(9), 1076–9.
- Heikius, B., Niemelä, S., Lehtola, J., Karttunen, T., & Lähde, S. (2009). Pancreatic Duct Abnormalities and Pancreatic Function in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease.
- Hendrickson, B. A., Gokhale, R., & Cho, J. H. (2002). Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1), 79–94.
- Heuschen, U. A., Hinz, U., Allemeyer, E. H., Lucas, M., Heuschen, G., & Herfarth, C. (2001). One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Annals of Surgery*, 234(6), 788–94.
- Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 54 Suppl 1, S11–26. doi:10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x
- Hyams, J. S., & Treem, W. R. (1989). Cyclosporine treatment of fulminant colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 9(3), 383–7.
- Inagaki, K., Kurosu, Y., Kamiya, T., Kondo, F., Yoshinari, N., Noguchi, T., ... Garcia, R. I. (2001). Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *Journal of Dental Research*, 80(9), 1818–22.
- Inan, M. S., Rasoulpour, R. J., Yin, L., Hubbard, A. K., Rosenberg, D. W., & Giardina, C. (2000). The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*, 118(4), 724–34.
- Iofel, E., Chawla, A., Daum, F., & Markowitz, J. (2002). Mesalamine intolerance mimics symptoms of active inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 34(1), 73–6.
- Järnerot, G., Hertvig, E., Friis-Liby, I., Blomquist, L., Karlén, P., Grännö, C., ... Curman, B. (2005). Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 128(7), 1805–11.
- Järnerot, G., Järnmark, I., & Nilsson, K. (1983). Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 18(8), 999–1002.
- Järnerot, G., Rolny, P., & Sandberg-Gertzén, H. (1985). Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 89(5), 1005–13.

- Jess, T., Riis, L., Vind, I., Winther, K. V., Borg, S., Binder, V., ... Munkholm, P. (2007). Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(4), 481–9. doi:10.1002/ibd.20036
- Jewel, D. (2004). Colitis Ulcerosa. In M. Feldman, L. Friedman, & M. Sleisenger (Eds.), *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento* (pp. 2178–209). Buenos Aires: Medica Panamerica.
- Johannsen, A., Susin, C., & Gustafsson, A. (2014). Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 111–26. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00456.x
- Joossens, S., Vermeire, S., Van Steen, K., Godefroidis, G., Claessens, G., Pierik, M., ... Bossuyt, X. (2004). Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(6), 771–7.
- Jørgensen, L. G. M., Fredholm, L., Hyltoft Petersen, P., Hey, H., Munkholm, P., & Brandslund, I. (2005). How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC*, 43(4), 403–11. doi:10.1515/CCLM.2005.073
- Kaplan, G. G., Jackson, T., Sands, B. E., Frisch, M., Andersson, R. E., & Korzenik, J. (2008). The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(11), 2925–31. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
- Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, a, & Tarján, Z. (2000). The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, 35(3), 154–67.
- Kasper, H., & Sommer, H. (1979). Dietary fiber and nutrient intake in Crohn's disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32(9), 1898–901.
- Katz, J., Shenkman, a, Stavropoulos, F., & Melzer, E. (2003). Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 9(1), 34–40.
- Kauzman, A., Quesnel-Mercier, A., & Lalonde, B. (2006). Orofacial granulomatosis: 2 case reports and literature review. *Journal (Canadian Dental Association)*, 72(4), 325–9.
- Kim, E. S., & Kim, W. H. (2010). Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics. *Gut and Liver*, 4(1), 1–14. doi:10.5009/gnl.2010.4.1.1
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 8–20.

- Kinane, D. F., & Bartold, P. M. (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology 2000*, 43, 278–93. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00169.x
- Kirk, A. P., & Lennard-Jones, J. E. (1982). Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 284(6325), 1291–2.
- Kirsner, J. B. (1988). Historical aspects of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(3), 286–97.
- Kirsner, J. B. (1995). The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1(1), 2–26. doi:10.1002/ibd.3780010103
- Klein, S., Meyers, S., O’Sullivan, P., Barton, D., Leleiko, N., & Janowitz, H. D. (1988). The metabolic impact of active ulcerative colitis. Energy expenditure and nitrogen balance. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(1), 34–40.
- Kleinman, R. E., Baldassano, R. N., Caplan, A., Griffiths, A. M., Heyman, M. B., Issenman, R. M., ... Udall, J. N. (2004). Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(1), 15–27.
- Kojima, A., Nakano, K., Wada, K., Takahashi, H., Katayama, K., Yoneda, M., ... Ooshima, T. (2012). Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Scientific Reports*, 2, 332. doi:10.1038/srep00332
- Kornbluth, A. A., Salomon, P., Sacks, H. S., Mitty, R., & Janowitz, H. D. (1993). Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 16(3), 215–8.
- Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (1997). Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*, 92(2), 204–11.
- Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2004). Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(7), 1371–85. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40036.x
- Koutroubakis, I. E., & Vlachonikolis, I. G. (2000). Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(1), 171–6. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x
- Koutroubakis, I. E., Vlachonikolis, I. G., Kapsoritakis, A., Spanoudakis, S., Roussomoustakaki, M., Mouzas, I. A., ... Manousos, O. N. (1999).

- Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Diseases of the Colon and Rectum*, 42(2), 225–30.
- Koutroubakis, I. E., Vlachonikolis, I. G., & Kouroumalis, E. A. (2002). Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 8(4), 277–86.
- Kurina, L. M., Goldacre, M. J., Yeates, D., & Seagroatt, V. (2002). Appendectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56(7), 551–4.
- Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G., & Lakatos, P. L. (2004). Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 10(3), 404–9.
- Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 13(46), 6134–9.
- Lakatos, P. L., Vegh, Z., Lovasz, B. D., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., ... Lakatos, L. (2013). Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(5), 1010–7. doi:10.1097/MIB.0b013e3182802b3e
- Lamster, I., Sonis, S., Hannigan, A., & Kolodkin, A. (1978). An association between Crohn's disease, periodontal disease and enhanced neutrophil function. *Journal of Periodontology*, 49(9), 475–9. doi:10.1902/jop.1978.49.9.475
- Langan, R. C., Gotsch, P. B., Krafczyk, M. a, & Skillinge, D. D. (2007). Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 76(9), 1323–30.
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(46), 8571–9. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8571
- Laranjeira, N., Valido, S., Coutinho, R., Fonseca, J., & Leitão, J. (2015). Manifestações orais da doença inflamatória intestinal - Estudo Piloto *Maxillaris*, X(58), 32–41.
- Laskaris, G. (2006). *Pocket Atlas of Oral Diseases* (2nd ed.). New York: Thieme.
- Lawshe, C. H. (1975). A Quantitative Approach to Content Validity. *Personnel Psychology*, 28(1), 563–575.
- Leão, J. C., Hodgson, T., Scully, C., & Porter, S. (2004). Review article: orofacial granulomatosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(10), 1019–27. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02205.x

- Lémann, M., Chamiot-Prieur, C., Mesnard, B., Halphen, M., Messing, B., Rambaud, J. C., ... Modigliani, R. (1996). Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *10*(3), 309–14.
- Lémann, M., Mary, J.-Y., Duclos, B., Veyrac, M., Dupas, J.-L., Delchier, J. C., ... Colombel, J.-F. (2006). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, *130*(4), 1054–61. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.014
- Lennard, L. (1992). The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *43*(4), 329–39.
- Liberto, C. Di, Pizzo, G., Fede, O. Di, Giannone, N., Muzio, L. Lo, & Campisi, G. (2006). Disfagia in medicina orale, *97*, 46–54.
- Lichtiger, S., & Present, D. H. (1990). Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*, *336*(8706), 16–9.
- Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A., Gelernt, I., Bauer, J., Galler, G., ... Hanauer, S. (1994). Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *The New England Journal of Medicine*, *330*(26), 1841–5. doi:10.1056/NEJM199406303302601
- Lindgren, S., Löfberg, R., Bergholm, L., Hellblom, M., Carling, L., Ung, K. A., ... Suhr, O. B. (2002). Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *37*(6), 705–10. doi:10.1080/00365520212512
- Lindhe, J., Lang, N. P., & Thorkild, K. (2010). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* (5th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Lisciandrano, D., Ranzi, T., Carrassi, A., Sardella, A., Campanini, M. C., Velio, P., & Bianchi, P. A. (1996). Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, *91*(1), 7–10.
- Lochs, H., Dejong, C., Hammarqvist, F., Hebuterne, X., Leon-Sanz, M., Schütz, T., ... Thul, P. (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *25*(2), 260–74. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.007
- Loesche, W. J., & Grossman, N. S. (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, *14*(4), 727–52, table of contents. doi:10.1128/CMR.14.4.727-752.2001
- Löfberg, R., Rutgeerts, P., Malchow, H., Lamers, C., Danielsson, A., Olaison, G., ... Seidegård, C. (1996). Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut*, *39*(1), 82–6.

- Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, *126*(6), 1504–1517. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063
- Logan, R. F., & Kay, C. R. (1989). Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *International Journal of Epidemiology*, *18*(1), 105–7.
- Lourenço, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, a M., & Nico, M. M. S. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *24*(2), 204–7. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03304.x
- MacDermott, R. P., Nash, G. S., Auer, I. O., Shlien, R., Lewis, B. S., Madassery, J., & Nahm, M. H. (1989). Alterations in serum immunoglobulin G subclasses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, *96*(3), 764–8.
- MacDonald, T. T., Monteleone, G., & Pender, S. L. (2000). Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, *51*(1), 2–9.
- MacLean, C. H., Mojica, W. A., Newberry, S. J., Pencharz, J., Garland, R. H., Tu, W., ... Morton, S. C. (2005). Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(3), 611–9.
- Magro, F., Portela, F., Lago, F., Deus, J., Vieira, A., & Peixe, P. (2007). Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Crohn. *GE - Jornal Português de Gastreenterologia*, *14*, 24.
- Mahadevan, U., & Sandborn, W. J. (2001). Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *7*(1), 38–42.
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. a, & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, *81*(11), 1462–71. doi:10.4065/81.11.1462
- Mahida, Y. R. (1997). Mechanisms of host protection and inflammation in the gastrointestinal tract. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, *31*(5), 493–7.
- Mahida, Y. R., & Jewell, D. P. (1990). Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestion*, *45*(2), 88–92.
- Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., Goebell, H., Ehms, H., Sommer, H., & Jesdinsky, H. (1984). European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, *86*(2), 249–66.

- Manau, C. (1996). Medidas de prevalência e incidência de cáries: consideraciones sobre el uso adecuado del índice CPO. *Arch Odontoest*, (12), 403–8.
- Mantzaris, G. J., Sfakianakis, M., Archavlis, E., Petraki, K., Christidou, A., Karagiannidis, A., & Triadaphyllou, G. (2004). A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(6), 1122–8. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.11481.x
- Marakhouski, Y., Fixa, B., Holomán, J., Hulek, P., Lukas, M., Bátovský, M., ... Greinwald, R. (2005). A double-blind dose-escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(2), 133–40. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02312.x
- Marshall, J. K., & Irvine, E. J. (1997). Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 40(6), 775–81.
- Martini, G. A., & Brandes, J. W. (1976). Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klinische Wochenschrift*, 54(8), 367–71.
- Martins, N. B., & Peppercorn, M. A. (2004). Inflammatory bowel disease. *The American Journal of Managed Care*, 10(8), 544–52.
- Maunder, R. G., & Levenstein, S. (2008). The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Current Molecular Medicine*, 8(4), 247–52.
- Mayer, L., & Eisenhardt, D. (1990). Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 86(4), 1255–60. doi:10.1172/JCI114832
- McCartan, B. E., Healy, C. M., McCreary, C. E., Flint, S. R., Rogers, S., & Toner, M. E. (2011). Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*, 17(7), 696–704. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01826.x
- McGrath, J., McDonald, J. W. D., & Macdonald, J. K. (2004). Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004722. doi:10.1002/14651858.CD004722.pub2
- McKay, D. M., & Singh, P. K. (1997). Superantigen activation of immune cells evokes epithelial (T84) transport and barrier abnormalities via IFN-gamma and TNF alpha: inhibition of increased permeability, but not diminished secretory responses by TGF-beta2. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 159(5), 2382–90.
- Meagher, A. P., Farouk, R., Dozois, R. R., Kelly, K. A., & Pemberton, J. H. (1998). J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-

term outcome in 1310 patients. *The British Journal of Surgery*, 85(6), 800–3.  
doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00689.x

- Messori, A., Trallori, G., D'Albasio, G., Milla, M., Vannozzi, G., & Pacini, F. (1996). Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(3), 267–72.
- Meurman, J. H., Halme, L., Laine, P., von Smitten, K., & Lindqvist, C. (1994). Gingival and dental status, salivary acidogenic bacteria, and yeast counts of patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 77(5), 465–8.
- Meyers, S., Lerer, P. K., Feuer, E. J., Johnson, J. W., & Janowitz, H. D. (1987). Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 9(1), 50–4.
- Meyers, S., Sachar, D. B., Goldberg, J. D., & Janowitz, H. D. (1983). Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology*, 85(2), 351–7.
- Miner, P. B. (1997). Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 92(12 Suppl), 1S–4S.
- Mizoguchi, A., Mizoguchi, E., Chiba, C., & Bhan, A. K. (1996). Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 184(2), 707–15.
- Modigliani, R., Mary, J. Y., Simon, J. F., Cortot, A., Soule, J. C., Gendre, J. P., & Rene, E. (1990). Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*, 98(4), 811–8.
- Molinie, F. (2004). Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*, 53(6), 843–848.  
doi:10.1136/gut.2003.025346
- Molodecky, N. A., & Kaplan, G. G. (2010). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 339–46.
- Moráin, C. O., Segal, A. A., Walker, D., & Levi, A. J. (1981). Abnormalities of neutrophil function do not cause the migration defect in Crohn's disease. *Gut*, 22(10), 817–22.
- Mow, W. S., Vasiliauskas, E. a., Lin, Y.-C., Fleshner, P. R., Papadakis, K. a., Taylor, K. D., ... Targan, S. R. (2004). Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*, 126(2), 414–424. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.015

- Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., & Binder, V. (1994). Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 35(3), 360–2.
- Murchison, D. (2014). *The Merck Manual*. Retrieved September 26, 2014, from [http://www.merckmanuals.com/professional/dental\\_disorders/symptoms\\_of\\_dental\\_and\\_oral\\_disorders/halitosis.html?qt=halitosis&alt=sh](http://www.merckmanuals.com/professional/dental_disorders/symptoms_of_dental_and_oral_disorders/halitosis.html?qt=halitosis&alt=sh)
- Narbutt, P., & Dziki, A. (2005). Re: Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of Crohn's disease. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 7(4), 420–1. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00828.x
- Nerich, V., Monnet, E., Etienne, A., Louafi, S., Ramée, C., Rican, S., ... Carbonnel, F. (2006). Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(3), 218–26. doi:10.1097/01.MIB.0000206540.38834.8c
- Neurath, M. F., Wanitschke, R., Peters, M., Krummenauer, F., Meyer zum Büschenfelde, K. H., & Schlaak, J. F. (1999). Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut*, 44(5), 625–8.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2004). *Patologia Oral e Maxilofacial*. (G. Koogan, Ed.) (2nd ed., pp. 284–286). Rio de Janeiro.
- North, C. S., Alpers, D. H., Helzer, J. E., Spitznagel, E. L., & Clouse, R. E. (1991). Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 114(5), 381–6.
- Nugent, F. W., & Roy, M. A. (1989). Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *The American Journal of Gastroenterology*, 84(3), 249–54.
- Nyvad, B., Machiulskiene, V., & Baelum, V. (1999). Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Research*, 33(4), 252–60. doi:16526
- Ohkusa, T., Yoshida, T., Sato, N., Watanabe, S., Tajiri, H., & Okayasu, I. (2009). Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *Journal of Medical Microbiology*, 58(Pt 5), 535–45. doi:10.1099/jmm.0.005801-0
- Ojha, J., Cohen, D. M., Islam, N. M., Stewart, C. M., Katz, J., & Bhattacharyya, I. (2007). Gingival involvement in Crohn disease. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 138(12), 1574–81; quiz 1614–5.
- Orchard, T. R., & Allez, M. (2003). Extra-intestinal manifestations: Skin, joints and mucocutaneous manifestations. In J. Satsangi & L. R. Sutherland (Eds.), *Inflammatory Bowel Diseases* (pp. 684–99). Churchill Livingstone.

- Oren, R., Arber, N., Odes, S., Moshkowitz, M., Keter, D., Pomeranz, I., ... Gilat, T. (1996). Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*, *110*(5), 1416–21.
- Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, *78*(7 Suppl), 1387–99. doi:10.1902/jop.2007.060264
- Paget, E. T., Owens, M. P., Peniston, W. O., & Mathewson, C. (1972). Massive upper gastrointestinal tract hemorrhage. A manifestation of regional enteritis of the duodenum. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *104*(4), 397–400.
- Parvinen, T., Parvinen, I., & Larmas, M. (1984). Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in medicated persons. *Scandinavian Journal of Dental Research*, *92*(6), 524–32.
- Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H., & Sutherland, L. R. (1995). Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *123*(2), 132–42.
- Pemberton, J. H. (2001). The long term results with ileal anal pouch in advanced therapy of inflammatory bowel diseases. In T. Bayless & D. C. Hanauers (Eds.), *Advanced therapy in inflammatory bowel disease* (pp. 203–28). London: Marcel Decker.
- Pereira, A. G. (2009). Imunologia da Cárie Dentária. *Acta Médica Portuguesa*, *23*(4), 663–8.
- Pereira, A., Neves, A., & Trindade, A. (2010). Imunologia da Cárie Dentária. *Acta Médica Portuguesa*, *24*, 663–8.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, *366*(9499), 1809–20. doi:10.1016/S0140-6736(05)67728-8
- Pitcock, S., Drumm, B., Fleming, P., McDermott, M., Imrie, C., Flint, S., & Bourke, B. (2001). The oral cavity in Crohn's disease. *The Journal of Pediatrics*, *138*(5), 767–71. doi:10.1067/mpd.2001.113008
- Pitts, N. B. (2004). Modern concepts of caries measurement. *Journal of Dental Research*, *83 Spec No*, C43–7.
- Plauth, M., Jenss, H., & Meyle, J. (1991). Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *13*(1), 29–37.
- Podolsky, D. K. (2002). Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*, *347*(6), 417–429.
- Present, D. H., Meltzer, S. J., Krumholz, M. P., Wolke, A., & Korelitz, B. I. (1989). 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Annals of Internal Medicine*, *111*(8), 641–9.

- Procaccini, M., Campisi, G., Bufo, P., Compilato, D., Massaccesi, C., Catassi, C., & Lo Muzio, L. (2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head & Face Medicine*, 3, 25. doi:10.1186/1746-160X-3-25
- Radford-Smith, G. L., Edwards, J. E., Purdie, D. M., Pandeya, N., Watson, M., Martin, N. G., ... Florin, T. H. J. (2002). Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 51(6), 808–13.
- Rampton, D. (2000). *Inflammatory Bowel Disease Clinical Diagnosis and Management*. London: Martin Dunitz.
- Rankin, G. B., Watts, H. D., Melnyk, C. S., & Kelley, M. L. (1979). National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 77(4 Pt 2), 914–20.
- Ransford, R. A. J., & Langman, M. J. S. (2002). Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*, 51(4), 536–9.
- Rasmussen, S. N., Lauritsen, K., Tage-Jensen, U., Nielsen, O. H., Bytzer, P., Jacobsen, O., ... Rask-Madsen, J. (1987). 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22(7), 877–83.
- Regezi, J., Sciubba, J. J., & Jordan, R. (2003). *Oral Pathology: Clinical Pathology Correlations* (2nd ed.). Missouri: Saunders, St. Lois.
- Reif, S., Lavy, A., Keter, D., Broide, E., Niv, Y., Halak, A., ... Gilat, T. (2001). Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(3), 829–32. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03529.x
- Rieken, S. E., & Terezhalmay, G. T. (2006). The pregnant and breast-feeding patient. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 37(6), 455–68.
- Riley, S. A., Mani, V., Goodman, M. J., & Lucas, S. (1990). Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut*, 31(2), 179–83.
- Roberson, T., Heymann, H., & Smift, E. J. (2006). *Sturdevant's Art Science of operative Dentistry* (5th ed.). Missouri: Mosby.
- Rooney, T. P. (1984). Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 57(6), 623–4.
- Rosenberg, J. L., Wall, A. J., Levin, B., Binder, H. J., & Kirsner, J. B. (1975). A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 69(1), 96–9.

- Rosenberg, W., Ireland, A., & Jewell, D. P. (1990). High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *12*(1), 40–1.
- Rothfuss, K. S., Stange, E. F., & Herrlinger, K. R. (2006). Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *12*(30), 4819–31.
- Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., Schwarting, R., & Strayer, D. (2006). *Patologia Bases clinicopatológicas da Medicina* (4th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Ruiz-Roca, J. A., Berini-Aytés, L., & Gay-Escoda, C. (2005). Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *99*(4), 447–54. doi:10.1016/j.tripleo.2003.08.022
- Russel, M. G., Dorant, E., Brummer, R. J., van de Kruijs, M. A., Muris, J. W., Bergers, J. M., ... Stockbrügger, R. W. (1997). Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*, *113*(2), 377–82.
- Rutgeerts, P., D'Haens, G., Targan, S., Vasiliasuskas, E., Hanauer, S. B., Present, D. H., ... Van Deventer, S. J. (1999). Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, *117*(4), 761–9.
- Rutgeerts, P., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., ... Hanauer, S. B. (2004). Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, *126*(2), 402–13.
- Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., ... Colombel, J. F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, *353*(23), 2462–76. doi:10.1056/NEJMoa050516
- Rutgeerts, P., Van Assche, G., & Vermeire, S. (2006). Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *23*(4), 451–63. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02786.x
- Rylev, M., & Kilian, M. (2008). Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(8 Suppl), 346–61. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01280.x
- Sala, E., & Garcia, P. (2005). *Odontología preventiva y comunitaria: Principios, métodos y aplicaciones*. Barcelona: Elsevier Masson.

- Samitz, M. H., & Greenberg, M. S. (1951). Skin lesions in association with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *19*(3), 476–9.
- Sandborn, W. J. (1996). A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *The American Journal of Gastroenterology*, *91*(3), 423–33.
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lochs, H., Löfberg, R., Modigliani, R., ... Sutherland, L. R. (2002). A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, *122*(2), 512–30.
- Sandborn, W., Sutherland, L., Pearson, D., May, G., Modigliani, R., & Prantera, C. (2000). Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000545. doi:10.1002/14651858.CD000545
- Sands, B. E. (2007). Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*, *42*(1), 16–25. doi:10.1007/s00535-006-1995-7
- Santos, J., Baudet, S., Casellas, F., Guarner, L., Vilaseca, J., & Malagelada, J. R. (1995). Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *20*(4), 285–9.
- Sanz, M., Lau, L., Herrera, D., Morillo, J. M., & Silva, A. (2004). Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, *31*(12), 1034–47. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00609.x
- Saro Gismera, C., Lacort Fernández, M., Argüelles Fernández, G., Antón Magarzo, J., García López, R., Navascues, C. A., ... Vizoso, F. (2000). [Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijón, Asturias, Spain]. *Gastroenterología Y Hepatología*, *23*(7), 322–7.
- Sartor, R. B. (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, *3*(7), 390–407. doi:10.1038/ncpgasthep0528
- Satsangi, J. (2000). Genetics of inflammatory bowel disease. In *Inflammatory Bowel Disease* (pp. 3–15). London: Martin Dunitz.
- Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J.-F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, *55*(6), 749–53. doi:10.1136/gut.2005.082909
- Schenkein, H. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, *70*(4), 457–70. doi:10.1902/jop.1999.70.4.457

- Scheper, H. J., & Brand, H. S. (2002). Oral aspects of Crohn's disease. *International Dental Journal*, 52(3), 163–72.
- Schütz, T., Drude, C., Paulisch, E., Lange, K.-P., & Lochs, H. (2003). Sugar intake, taste changes and dental health in Crohn's disease. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 21(3), 252–7. doi:73343
- Sciubba, J. J., & Said-Al-Naief, N. (2003). Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 32(10), 576–85.
- Scully, C., Cochran, K. M., Russell, R. I., Ferguson, M. M., Ghouri, M. A., Lee, F. D., ... McIntyre, P. B. (1982). Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut*, 23(3), 198–201.
- Segal, A. W., & Loewi, G. (1976). Neutrophil dysfunction in Crohn's disease. *Lancet*, 2(7979), 219–21.
- Seibold, F., Scheurlen, M., Müller, A., Jenss, H., & Weber, P. (1996). Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease with and without pancreatic autoantibodies. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 22(3), 202–6.
- Seibold, F., Weber, P., Jenss, H., & Wiedmann, K. H. (1991). Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic inflammatory bowel disease: specific markers for a subgroup of patients with Crohn's disease. *Gut*, 32(10), 1192–7.
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I., & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet*, 369(9555), 51–9. doi:10.1016/S0140-6736(07)60031-2
- Shah, S., & Cotliar, J. (2013). Images in clinical medicine. Pyostomatitis vegetans. *The New England Journal of Medicine*, 368(20), 1918. doi:10.1056/NEJMicm1211738
- Sheiham, A., & Netuveli, G. S. (2002). Periodontal diseases in Europe. *Periodontology 2000*, 29, 104–21.
- Ship, J. a. (1996). Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 81(2), 141–7.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, a, Carpenter, L., & van Blankenstein, M. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690–7.
- Sicilia, B., López Miguel, C., Arribas, F., López Zaborras, J., Sierra, E., & Gomollón, F. (2001). Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 33(9), 762–7.

- Sigusch, B. W. (2004). Periodontitis as manifestation of Crohn's disease in primary dentition: a case report. *Journal of Dentistry for Children (Chicago, Ill.)*, 71(3), 193–6.
- Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D. R., Bernstein, C. N., Brant, S. R., ... Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A–36A.
- Slebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2013). Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postępy Dermatologii I Alergologii*, 30(2), 96–102. doi:10.5114/pdia.2013.34158
- Sleisenger, M. H. (1981). Pathophysiology of the gastrointestinal tract. In L. H. Smith & S. O. Thie (Eds.), *Pathophysiology: the biologic principles of disease* (pp. 1506–1689). Philadelphia: The W. B. Saunders Co.
- Song, Y.-N., Zheng, P., Xiao, J.-H., & Lu, Z.-J. (2014). Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*. doi:10.1007/s00228-014-1702-1
- Sood, A., Midha, V., Sood, N., & Kaushal, V. (n.d.). Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 19(1), 14–6.
- Sreebny, L. M., & Schwartz, S. S. (1997). A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology*, 14(1), 33–47.
- Srivastava, R., Gupta, S. K., Mathur, V. P., Goswami, A., & Nongkynrih, B. (2013). Prevalence of dental caries and periodontal diseases, and their association with socio-demographic risk factors among older persons in Delhi, India: a community-based study. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 44(3), 523–33.
- Stange, E. F. (2005). The case against using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: con. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11(6), 613–5.
- Stein, J. M., Lammert, F., Zimmer, V., Granzow, M., Reichert, S., Schulz, S., ... Conrads, G. (2010). Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *Journal of Periodontology*, 81(4), 535–45. doi:10.1902/jop.2009.090563
- Stein, R. B., & Hanauer, S. B. (2000). Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Safety : An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 23(5), 429–48.

- Stenson, W. F., Cort, D., Rodgers, J., Burakoff, R., DeSchryver-Kecskemeti, K., Gramlich, T. L., & Beeken, W. (1992). Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*, *116*(8), 609–14.
- Stöcker, W., Otte, M., Ulrich, S., Normann, D., Finkbeiner, H., Stöcker, K., ... Scriba, P. C. (1987). Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, *139*, 41–52.
- Su, C. G., Judge, T. a, & Lichtenstein, G. R. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *31*(1), 307–27.
- Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, J. T., Bectel, J. M., Best, W. R., Kern, F., & Singleton, J. W. (1979). National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, *77*(4 Pt 2), 847–69.
- Sundh, B., & Emilson, C. G. (1989). Salivary and microbial conditions and dental health in patients with Crohn's disease: a 3-year study. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *67*(3), 286–90.
- Sundh, B., & Hultén, L. (1982). Oral status in patients with Crohn's disease. *Acta Chirurgica Scandinavica*, *148*(6), 531–4.
- Sutherland, L. R., May, G. R., & Shaffer, E. A. (1993). Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*, *118*(7), 540–9.
- Sutherland, L., Roth, D., Beck, P., May, G., & Makiyama, K. (2002). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD000544. doi:10.1002/14651858.CD000544
- Svartz, N. (1988). Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin. *The American Journal of Gastroenterology*, *83*(5), 497–503.
- Szymanska, S., Lördal, M., Rathnayake, N., Gustafsson, A., & Johannsen, A. (2014). Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PLoS One*, *9*(3), e91059. doi:10.1371/journal.pone.0091059
- Takahashi, N., & Nyvad, B. (2008). Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Research*, *42*(6), 409–18. doi:10.1159/000159604
- Tamboli, C. P., Neut, C., Desreumaux, P., & Colombel, J. F. (2004). Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*, *53*, 1–4.
- Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J., Mayer, L., Present, D. H., Braakman, T., ... Rutgeerts, P. J. (1997). A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study

Group. *The New England Journal of Medicine*, 337(15), 1029–35.  
doi:10.1056/NEJM199710093371502

- Tatakis, D. N., & Kumar, P. S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, 49(3), 491–516, v.  
doi:10.1016/j.cden.2005.03.001
- Tavarela Veloso, F., Fraga, J., & Carvalho, J. (1989). Inflammatory bowel disease in Oporto. A prospective hospital study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 170, 32–5; discussion 50–5.
- Terzoudis, S., Zavos, C., & Koutroubakis, I. E. (2014). The Bone and Fat Connection in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *Epub ahead*.  
doi:10.1097/MIB.0000000000000111
- Thomas, A., & Lodhia, N. (2014). Advanced therapy for inflammatory bowel disease: a guide for the primary care physician. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 27(3), 411–20. doi:10.3122/jabfm.2014.03.130224
- Till, A., Rosenstiel, P., Krippner-Heidenreich, A., Mascheretti-Croucher, S., Croucher, P. J. P., Schäfer, H., ... Schreiber, S. (2005). The Met-196 -> Arg variation of human tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) affects TNF-alpha-induced apoptosis by impaired NF-kappaB signaling and target gene expression. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(7), 5994–6004.  
doi:10.1074/jbc.M411541200
- Toche, P. (2007). Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial. *Rev. Chil. Infectol.*, 24(3), 215–9.
- Treem, W. R., Cohen, J., Davis, P. M., Justinich, C. J., & Hyams, J. S. (1995). Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Diseases of the Colon and Rectum*, 38(5), 474–9.
- Tremaine, W. J. (1998). Inflammatory bowel disease workshop. Vail, Colorado, March 22 and 23, 1998. Maintenance therapy in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, 4(4), 292–5; discussion 295–301.
- Tremaine, W. J., Hanauer, S. B., Katz, S., Winston, B. D., Levine, J. G., Persson, T., & Persson, A. (2002). Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1748–54.  
doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05835.x
- Triantafillidis, J. K., Merikas, E., & Gikas, A. (2013). Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 225–38. doi:10.1586/egh.13.4
- Truelove, S. C., & Jewell, D. P. (1974). Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*, 1(7866), 1067–70.

- Truelove, S. C., & Witts, L. J. (1955). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*, 2(4947), 1041–8.
- Turunen, U. M., Färkkilä, M. A., Hakala, K., Seppälä, K., Sivonen, A., Ogren, M., ... Miettinen, T. A. (1998). Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 115(5), 1072–8.
- Van der Heide, F., Dijkstra, A., Weersma, R. K., Albersnagel, F. a, van der Logt, E. M. J., Faber, K. N., ... Dijkstra, G. (2009). Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(8), 1199–207. doi:10.1002/ibd.20884
- Van Dyke, T. E., Dowell, V. R., Offenbacher, S., Snyder, W., & Hersh, T. (1986). Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infection and Immunity*, 53(3), 671–7.
- Van Staa, T. P., Travis, S., Leufkens, H. G. M., & Logan, R. F. (2004). 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*, 126(7), 1733–9.
- Vavricka, S. R., Manser, C. N., Hediger, S., Vögelin, M., Scharl, M., Biedermann, L., ... Frei, P. (2013). Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(13), 2768–77. doi:10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b
- Vernia, P., Annese, V., Bresci, G., d'Albasio, G., D'Inca, R., Giaccari, S., ... Caprilli, R. (2003). Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(3), 244–8.
- Vidal, A., Gómez-Gil, E., Sans, M., Portella, M. J., Salamero, M., Piqué, J. M., & Panés, J. (2006). Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(4), 775–81. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00476.x
- Vincent, S. D., & Lilly, G. E. (1992). Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 74(1), 79–86.
- Vind, I., Riis, L., Jess, T., Knudsen, E., Pedersen, N., Elkjaer, M., ... Munkholm, P. (2006). Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(6), 1274–82. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x
- Vind, I., Vieira, A., Hougs, L., Tavares, L., Riis, L., Andersen, P. S., ... Munkholm, P. (2005). NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-

phenotype analysis in Danish and Portuguese patients and controls. *Digestion*, 72(2-3), 156–63. doi:10.1159/000088371

- Vucelic, B., Korac, B., Sentic, M., Milicic, D., Hadzic, N., Juresa, V., ... Makek, N. (1991). Epidemiology of Crohn's Disease in Zagreb, Yugoslavia: A Ten-Year Prospective Study. *International Journal of Epidemiology*, 20(1), 216–220.
- Wandall, J. H., & Binder, V. (1982). Leucocyte function in Crohn's disease. Studies on mobilisation using a quantitative skin window technique and on the function of circulating polymorphonuclear leucocytes in vitro. *Gut*, 23(3), 173–80.
- Watanabe, M., Hibi, T., Mostafa, N. M., Chao, J., Arora, V., Camez, A., ... Thakkar, R. (2014). Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 1–5. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.012
- Weber, P., Seibold, F., & Jenss, H. (1993). Acute pancreatitis in Crohn's disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 17(4), 286–91.
- Wiesenfeld, D., Ferguson, M. M., Mitchell, D. N., MacDonald, D. G., Scully, C., Cochran, K., & Russell, R. I. (1985). Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. *The Quarterly Journal of Medicine*, 54(213), 101–13.
- Williams, A. J., Wray, D., & Ferguson, A. (1991). The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 79(289), 451–8.
- Willoughby, J. M., Kumar, P., Beckett, J., & Dawson, A. M. (1971). A double-blind trial of azathioprine in Crohn's disease. *Gut*, 12(10), 864.
- Worsey, M. J., Hull, T., Ryland, L., & Fazio, V. (1999). Strictureplasty is an effective option in the operative management of duodenal Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 42(5), 596–600.
- Xavier, R. J., & Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(7152), 427–34. doi:10.1038/nature06005
- Yamamoto, T., Bain, I. M., Connolly, A. B., Allan, R. N., & Keighley, M. R. (1999). Outcome of strictureplasty for duodenal Crohn's disease. *The British Journal of Surgery*, 86(2), 259–62. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01022.x
- Yang, H., McElree, C., Roth, M. P., Shanahan, F., Targan, S. R., & Rotter, J. I. (1993). Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 34(4), 517–24.
- Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N., & Miyazaki, H. (2004). A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 680–4. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00548.x

Yoshimura, T., Kurita, C., Usami, E., Nakao, T., Watanabe, S., Kobayashi, J., ... Nagai, H. (1996). Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Chemotherapy*, 42(6), 459–64.

Zachos, M., Tondeur, M., & Griffiths, A. M. (2001). Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD000542. doi:10.1002/14651858.CD000542

## **ANEXOS**



## **ANEXO I: Aprovação pela Comissão de Ética do HGO**



Exmo. (a), Senhor(a)  
Dr. Nuno Filipe Dourado Laranjeira

nossa ref.  
our ref. **Comissão Ética 21928**

vossa ref.  
your ref.

data  
date **27-12-2010**

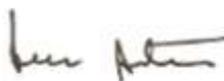
resumo  
subject

**Parecer sobre o pedido de realização do estudo “Manifestações orais da Doença Inflamatória Intestinal”**

Em resposta ao solicitado no vosso ofício, acima identificado, somos a informar, que o mesmo foi autorizado pelo Conselho de Administração em 22-12-2010.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética



Luís Antunes



## **ANEXO II: Texto de Informação aos Participantes**



## **Texto de Informação aos Participantes**

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são um grupo de doenças inflamatórias crónicas do tubo digestivo. A colite ulcerosa e a doença de Crohn são as duas formas mais comuns deste grupo de doenças.

Estas doenças são, normalmente, caracterizadas por uma evolução com períodos de atividade e remissão alternados, podendo ainda apresentar um conjunto de manifestações clínicas extraintestinais, entre as quais – doenças da cavidade oral.

Lesões como ulcerações do tipo aftoso, edema da gengiva e dos lábios, inflamações das mucosas, cáries e doença crónica periodontal (doença das gengivas) são algumas das manifestações mais vulgares. Tais lesões podem surgir de forma intermitente, mas estão cronicamente presentes, tornando-se geralmente sintomáticas nos períodos de exacerbação da doença intestinal.

A investigação a ser realizada no Hospital Garcia da Horta, tem como objetivo primordial verificar a presença de potenciais alterações ao nível da cavidade oral, relacionadas com a doença inflamatória intestinal.



## **ANEXO III: Consentimento Informado**



**CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO *MANIFESTAÇÕES ORAIS*  
*DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL***

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Médico Assistente: \_\_\_\_\_

Representante Legal (quando aplicável)

Nome: \_\_\_\_\_

Documento Identificação: N° \_\_\_\_\_ BI \_\_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Antes de ser incluído no estudo *Manifestações Oraís da Doença Inflamatória Intestinal*, a ser realizado no Hospital Garcia da Orta e Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, fui informado e esclarecido, em linguagem que entendi, sobre este estudo que consiste resumidamente no seguinte:

No sentido de contribuir para compreender melhor a potencial presença de alterações ao nível da cavidade oral, conotadas com patologias inflamatórias gastrointestinais, o colaborante responde a um questionário que inclui perguntas sobre o seu estado de saúde e os medicamentos que toma, bem como sobre vários aspetos associados aos seus hábitos de higiene oral.

Durante a realização do exame clínico, que consistirá na observação da cavidade oral, para pesquisa de possíveis lesões patológicas orais; realização de exame clínico dentário, com auxílio de sonda curva e de espelho intra-oral, para a verificação da presença lesões de cáries ao nível das faces dentárias e finalmente, sondagem periodontal, com recurso a sonda periodontal graduada, para a averiguação de presença de bolsas ou sulcos.

Os procedimentos clínicos acima referidos são inócuos e não invasivos para os colaborantes, existindo apenas a possibilidade de ocorrência de ligeiro desconforto ao nível da execução da sondagem periodontal, para doentes mais sensíveis.

Os colaborantes não serão submetidos a qualquer outro exame complementar de diagnóstico, nem lhe será administrado qualquer fármaco ou outro produto no contexto do estudo.

A inclusão neste estudo é de carácter voluntário não tendo qualquer encargo ou benefício financeiro para os colaborantes que nele participam.

Foi-me dada a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas. Dessa forma, pude compreender as finalidades, os benefícios previsíveis, os riscos, os possíveis desconfortos e inconvenientes associados à participação neste estudo.

Foi-me explicado que tenho direito a recusar, em qualquer momento e sem necessidade de justificação, a participação neste estudo.

Foi-me dito que os dados clínicos referentes ao meu caso vão ser arquivados num ficheiro informático e que serão tratados estatisticamente, em conjunto com os dados dos outros participantes neste estudo, com o objetivo de serem divulgados na comunidade científica. Nos meios usados para esta divulgação não constarão quaisquer dados que permitam a minha identificação. Foi-me ainda referido que não poderei ter acesso aos meus dados recolhidos no contexto deste estudo, nem aos dados dos outros participantes.

Declaro que autorizo a minha inclusão no estudo *Manifestações Oraís da Doença Inflamatória Intestinal*.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      Assinatura \_\_\_\_\_

## **ANEXO IV: Ficha Clínica**



# Ficha Clínica

Nº \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

<b>Idade:</b>	_____	
<b>Género:</b>	Masculino (1)	Feminino (2)
<b>Raça:</b>	Caucasiana(1)	Negra (2)      Outra (3)
<b>Grupo:</b>	Estudo (1)	Controlo (2)
<b>Diagnóstico:</b>	Doença de Crohn (1)	Colite Ulcerosa (2)
<b>Atividade da DII:</b>	Fase Ativa (1)	Fase Remissiva (2)
<b>Duração Clínica da DII:</b>	_____ Meses	
<b>Terapêutica Farmacológica da DII:</b>	Salicilatos (1)	Corticosteroides (2)      Imunossuppressores (3)      Biológica (4)
<b>Hábitos Tabágicos:</b>	Não (1)	Sim (2)
<b>Nº de Escovagens Diárias:</b>	Zero (0)	Uma (1)      Duas (2)      Três (3)      Quatro ou + (4)
<b>Uso de Fio Dentário/outros:</b>	Não (1)	Sim (2)
<b>Uso de Colutórios:</b>	Não (1)	Sim (2)
<b>Portador de Próteses Removíveis:</b>	Não (1)	Sim (2)
<b>Outras doenças ou medicação:</b>	_____	

## **Sintomatologia Oral**

<b>Xerostomia:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	
<b>Halitose:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	
<b>Disfagia:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	
<b>Regurgitação:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	
<b>Sabor ácido:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	
<b>Disgêusia:</b>	Presença (1)		Ausência (0)	

## **Lesões da Mucosa Oral**

_____	Presença (1)		Ausência (0)	
_____	Presença (1)		Ausência (0)	
_____	Presença (1)		Ausência (0)	
_____	Presença (1)		Ausência (0)	



**Índice de Higiene Oral Simplificado**

<u>16V</u>	<u>11V</u>	<u>26V</u>
<u>46L</u>	<u>31V</u>	<u>36L</u>

**Código 0:** (Ausência de detritos ou manchas extrínsecas)

**Código 1:** (Presença de detritos que cubram não mais que 1/3 da face do dente)

**Código 2:** (Presença de detritos que cubram não mais que 2/3 mas mais que 1/3 da face)

**Código 3:** (Presença de detritos que cubram mais que 2/3 da face do dente)

**Código** (*Média*):

## **ANEXO V: Validação da Ficha Clínica**



## Ficha Clínica

					Essencial	Útil mas não essencial	Não necessário
Idade:	___ Anos	-	-	-			
Género:	M	F	-	-			
Raça:	Caucasiana	Negra	Outra	-			
Grupo:	Estudo	Controlo	-	-			
Diagnóstico:	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	-	-			
Atividade da DII:	Fase Ativa	Fase Remissiva	-	-			
Duração clínica da DII:	___ Meses						
Terapêutica Farmacológica da DII:	Salicilatos	Corticosteroides	Imunossupresores	Terapêutica Biológica			
Hábitos Tabágicos:	Não	Sim	-	-			
Nº de escovagens Diárias:	0	1	2	3	4 ou +		
Uso de Fio Dentário/outros	Não	Sim	-	-			
Uso de Colutórios:	Não	Sim	-	-			
Portador de Próteses Removíveis:	Não	Sim	-	-			
Outras Doenças e medicação:	<i>Resposta Aberta</i>	-	-	-			
Xerostomia	Presença	Ausência	-	-			
Halitose	Presença	Ausência	-	-			
Disfagia	Presença	Ausência	-	-			
Regurgitação	Presença	Ausência	-	-			
Sabor Ácido	Presença	Ausência	-	-			
Disgêusia	Presença	Ausência	-	-			



## **ANEXO VI: Quadros de Informação Estatística**



## Amostra Total:

### Grupo dos Participantes

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Grupo de estudo (DII)	113	66,1	66,1	66,1
	Grupo de controlo	58	33,9	33,9	100,0
	Total	171	100,0	100,0	

### Idade dos Participantes

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade dos participantes	171	19	81	45,52	16,939
N válido (de lista)	171				

### Género dos Participantes

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Masculino	85	49,7	49,7	49,7
	Feminino	86	50,3	50,3	100,0
	Total	171	100,0	100,0	

### Raça dos Participantes

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Caucasiano	168	98,2	98,2	98,2
	Negro	3	1,8	1,8	100,0
	Total	171	100,0	100,0	

### Hábitos Tabágicos dos Participantes

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	146	85,4	85,4	85,4
	Sim	25	14,6	14,6	100,0
	Total	171	100,0	100,0	

## Grupo de Estudo :

### Estatísticas descritivas

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	113	19	81	44,55	17,203
Valor Médio do Índice de Higiene Oral Simplificado	113	,00	3,00	,8600	,49179
N válido (de lista)	113				

### Género do Grupo de Estudo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Masculino	57	50,4	50,4	50,4
	Feminino	56	49,6	49,6	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Raça do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Caucasiano	111	98,2	98,2	98,2
	Negro	2	1,8	1,8	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Hábitos Tabágicos do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	94	83,2	83,2	83,2
	Sim	19	16,8	16,8	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Atividade da DII do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Fase de doença ativa	17	15,0	15,0	15,0
	Fase de doença remissa	96	85,0	85,0	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Diagnóstico do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Doença de Crohn	65	57,5	57,5	57,5
	Colite Ulcerosa	48	42,5	42,5	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Número de Escovagens Diárias do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	1	29	25,7	25,7	25,7
	2	58	51,3	51,3	77,0
	3	23	20,4	20,4	97,3
	4	3	2,7	2,7	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Uso de Fio Dentário/outros no Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	90	79,6	79,6	79,6
	Sim	23	20,4	20,4	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Uso de Colutórios do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	66	58,4	58,4	58,4
	Sim	47	41,6	41,6	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

**Portador de Próteses Removíveis do Grupo de Estudo**

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	74	65,5	65,5	65,5
	Sim	39	34,5	34,5	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

## Grupo de Controlo:

### Estatísticas descritivas

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	58	19	77	47,41	16,393
Valor Médio do Índice de Higiene Oral Simplificado	58	,00	1,83	,7454	,41735
N válido (de lista)	58				

### Género do Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Masculino	28	48,3	48,3	48,3
	Feminino	30	51,7	51,7	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

### Raça do do Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Caucasiano	57	98,3	98,3	98,3
	Negro	1	1,7	1,7	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

### Hábitos tabágicos do Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	52	89,7	89,7	89,7
	Sim	6	10,3	10,3	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

### Número de Escovagens Diárias do Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	1	20	34,5	34,5	34,5
	2	28	48,3	48,3	82,8
	3	9	15,5	15,5	98,3
	4	1	1,7	1,7	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

### Uso de Fio Dentário/outros no Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	53	91,4	91,4	91,4
	Sim	5	8,6	8,6	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

### Uso de Colutórios do Grupo de Controlo

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	53	91,4	91,4	91,4
	Sim	5	8,6	8,6	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

**Portador de Próteses Removíveis do Grupo de Controle**

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Válido	Não	47	81,0	81,0	81,0
	Sim	11	19,0	19,0	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

**Lesões da Mucosa oral \* Grupo**

**Úlceras Aftosas \* Grupo**

		Grupo		Total
		Grupo de estudo (DII)	Grupo de controle	
Úlceras Aftosas	Ausência	103	57	160
	Presença	10	1	11
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,138	,052	-1,805	,073 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,138	,052	-1,805	,073 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Edema Gengival \* Grupo**

**Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		Grupo de estudo (DII)	Grupo de controle	
Edema Gengival	Ausência	112	57	169
	Presença	1	1	2
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,037	,082	,481	,631 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,037	,082	,481	,631 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

**Queilite Angular \* Grupo**

**Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		Grupo de estudo (DII)	Grupo de controle	
Queilite Angular	Ausência	112	58	170
	Presença	1	0	1
Total		113	58	171

### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,055	,028	-,715	,475 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,055	,028	-,715	,475 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

### Número de lesões da Mucosa Oral \* Grupo

#### Contagem

	Grupo		Total
	grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
Número de lesões da Mucosa Oral	0	56	159
	1	2	10
	2	0	2
Total	113	58	171

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	2,011 <sup>a</sup>	2	,366
Razão de verossimilhança	2,722	2	,256
Associação Linear por Linear	1,988	1	,159
N de Casos Válidos	171		

- a. 3 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,68.

### Lesões da mucosa oral \* Atividade da DII

#### Úlceras Aftosas \* Atividade da DII

#### Crosstab

#### Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Úlceras Aftosas	Ausência	11	92	103
	Presença	6	4	10
Total		17	96	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	17,348 <sup>a</sup>	1	,000		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	13,704	1	,000		
Razão de verossimilhança	12,254	1	,000		
Teste Exato de Fisher				,001	,001
Associação Linear por Linear	17,194	1	,000		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,50.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,392			,000
	V de Cramer	,392			,000
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,392	,127	-4,487	,000 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,392	,127	-4,487	,000 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

### Edema Gengival \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Edema Gengival	Ausência	17	95	112
	Presença	0	1	1
Total		17	96	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,179 <sup>a</sup>	1	,673		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,328	1	,567		
Teste Exato de Fisher				1,000	,850
Associação Linear por Linear	,177	1	,674		
N de Casos Válidos	113				

### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,040			,673
	V de Cramer	,040			,673
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,040	,020	,419	,676 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,040	,020	,419	,676 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

### Queilite Angular \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Queilite Angular	Ausência	16	96	112
	Presença	1	0	1
Total		17	96	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	5,697 <sup>a</sup>	1	,017		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,965	1	,326		
Razão de verossimilhança	3,839	1	,050		
Teste Exato de Fisher				,150	,150
Associação Linear por Linear	5,647	1	,017		
N de Casos Válidos	113				

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,225			,017
	V de Cramer	,225			,017
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,225	,110	-2,428	,017 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,225	,110	-2,428	,017 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

**Número de lesões da Mucosa Oral \* Atividade da DII Tabulação cruzada**

Contagem

	Atividade da DII		Total
	Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Número de lesões da Mucosa Oral			
0	11	92	103
1	5	3	8
2	1	1	2
Total	17	96	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	17,544 <sup>a</sup>	2	,000
Razão de verossimilhança	12,357	2	,002
Associação Linear por Linear	14,211	1	,000
N de Casos Válidos	113		

a. 3 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,30.

## Lesões da Mucosa oral \* Diagnóstico

### Úlceras Aftosas \* Diagnóstico

#### Crosstab

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Úlceras Aftosas	Ausência	59	44	103
	Presença	6	4	10
Total		65	48	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,028 <sup>a</sup>	1	,868	1,000	,572
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,028	1	,868		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	,027	1	,869		
N de Casos Válidos	113				

#### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,016	,868
	V de Cramer	,016	,868
N de Casos Válidos		113	

### Edema Gengival \* Diagnóstico

#### Crosstab

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Edema Gengival	Ausência	64	48	112
	Presença	1	0	1
Total		65	48	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,745 <sup>a</sup>	1	,388	1,000	,575
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	1,113	1	,292		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	,738	1	,390		
N de Casos Válidos	113				

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,42.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

#### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,081	,388
	V de Cramer	,081	,388
N de Casos Válidos		113	

**Queilite Angular \* Diagnóstico**

**Crosstab**

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Queilite Angular	Ausência	65	47	112
	Presença	0	1	1
Total		65	48	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	1,366 <sup>a</sup>	1	,242	,425	,425
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,023	1	,879		
Razão de verossimilhança	1,724	1	,189		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	1,354	1	,245		
N de Casos Válidos	113				

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,42.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

**Medidas Simétricas**

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,110	,242
	V de Cramer	,110	,242
N de Casos Válidos		113	

**Número de lesões da Mucosa Oral \* Diagnóstico Tabulação cruzada**

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Número de lesões da Mucosa Oral	0	59	44	103
	1	5	3	8
	2	1	1	2
Total		65	48	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	,130 <sup>a</sup>	2	,937
Razão de verossimilhança	,130	2	,937
Associação Linear por Linear	,003	1	,959
N de Casos Válidos	113		

a. 4 células (66,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,85.

## Doença Periodontal \* Grupo

### Resumo de processamento do caso

	Casos					
	Válido		Ausente		Total	
	N	Percentagem	N	Percentagem	N	Percentagem
IPC	171	100,0%	0	0,0%	171	100,0%

### Testes de Normalidade

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estatística	Df	Sig.	Estatística	df	Sig.
IPC	,300	171	,000	,837	171	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

	Grupo	N	Postos de média	Soma de Classificações
IPC	Grupo de estudo (DII)	113	99,08	11195,50
	Grupo de controlo	58	60,53	3510,50
	Total	171		

		IPC
U de Mann-Whitney		1799,500
Wilcoxon W		3510,500
Z		-5,186
Significância Sig. (2 extremidades)		,000

## Doença Periodontal \* Atividade da DII

### Classificações

	Atividade da DII	N	Postos de média	Soma de Classificações
IPC	Fase de doença ativa	17	62,97	1070,50
	Fase de doença remissa	96	55,94	5370,50
	Total	113		

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

		IPC	Valor Médio do Índice de Higiene Oral Simplificado
U de Mann-Whitney		714,500	799,000
Wilcoxon W		5370,500	952,000
Z		-,944	-,152
Significância Sig. (2 extremidades)		,345	,879

## Doença Periodontal \* Diagnóstico

### Classificações

	Diagnóstico	N	Postos de média	Soma de Classificações
IPC	Doença de Crohn	65	58,21	3783,50
	Colite Ulcerosa	48	55,36	2657,50
	Total	113		

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

	IPC	Valor Médio do Índice de Higiene Oral Simplificado
U de Mann-Whitney	1481,500	1520,500
Wilcoxon W	2657,500	2696,500
Z	-,528	-,256
Significância Sig. (2 extremidades)	,598	,798

a. Variável de Agrupamento: Diagnóstico

## Cárie Dentária

### Índice CPOD \* Diagnóstico Tabulação cruzada

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Índice CPOD	Baixa atividade de cárie (1- 4)	4	1	5
	Alta atividade de cárie (5-11)	25	15	40
	Extrema atividade de cárie ( $\geq 12$ )	36	32	68
Total		65	48	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	2,024 <sup>a</sup>	2	,364
Razão de verossimilhança	2,122	2	,346
Associação Linear por Linear	1,924	1	,165
N de Casos Válidos	113		

a. 2 células (33,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,12.

## Cárie Dentária \* Grupo

### Testes de Normalidade

	Grupo	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estatística	df	Sig.	Estatística	df	Sig.
Índice CPOD	Grupo de estudo	,378	113	,000	,686	113	,000
	Grupo de controlo	,391	58	,000	,689	58	,000

a. Correlação de Significância de Lilliefors

### Classificações

	Grupo	N	Postos de média	Soma de Classificações
Índice CPOD	Grupo de estudo (DII)	113	93,96	10618,00
	Grupo de controlo	58	70,48	4088,00
	Total	171		

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

		Índice CPOD
U de Mann-Whitney		2377,000
Wilcoxon W		4088,000
Z		-3,329
Significância Sig. (2 extremidades)		,001

a. Variável de Agrupamento: Grupo de estudo

## Cárie Dentária \* Atividade da DII

### Classificações

	Atividade da DII	N	Postos de média	Soma de Classificações
Índice CPOD	Fase de doença ativa	17	50,91	865,50
	Fase de doença remissa	96	58,08	5575,50
	Total	113		

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

		Índice CPOD
U de Mann-Whitney		712,500
Wilcoxon W		865,500
Z		-.968
Significância Sig. (2 extremidades)		,333

a. Variável de Agrupamento: Atividade da DII

## Cárie Dentária \* Diagnóstico

### Classificações

	Diagnóstico	N	Postos de média	Soma de Classificações
Índice CPOD	Doença de Crohn	65	54,02	3511,50
	Colite Ulcerosa	48	61,03	2929,50
	Total	113		

### Estatísticas de teste<sup>a</sup>

		Índice CPOD	
U de Mann-Whitney			1366,500
Wilcoxon W			3511,500
Z			-1,309
Significância (2 extremidades)	Sig.	(2)	,191

a. Variável de Agrupamento: Diagnóstico

## Sintomatologia Oral \* Grupo

### Xerostomia \* Grupo

#### Crosstab

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controlo	
Xerostomia	Ausência	99	55	154
	Presença	14	3	17
Total		113	58	171

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,114	,064	-1,494	,137 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,114	,064	-1,494	,137 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

### Halitose \* Grupo

#### Crosstab

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controlo	
Halitose	Ausência	89	50	139
	Presença	24	8	32
Total		113	58	171

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,090	,072	-1,180	,240 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,090	,072	-1,180	,240 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

**Disfagia \* Grupo****Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
Disfagia	Ausência	101	57	158
	Presença	12	1	13
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,159	,050	-2,092	,038 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,159	,050	-2,092	,038 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Regurgitação \* Grupo****Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
Regurgitação	Ausência	90	51	141
	Presença	23	7	30
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,103	,070	-1,348	,180 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,103	,070	-1,348	,180 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Sabor Ácido \* Grupo****Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
Sabor Ácido	Ausência	94	53	147
	Presença	19	5	24
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,112	,068	-1,461	,146 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,112	,068	-1,461	,146 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Disgeusia \* Grupo**

**Crosstab**

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
Disgeusia	Ausência	102	54	156
	Presença	11	4	15
Total		113	58	171

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,047	,072	-,618	,537 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,047	,072	-,618	,537 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		171			

**Número de sintomas \* Grupo Tabulação cruzada**

Contagem

		Grupo		Total
		grupo de estudo (DII)	grupo de controle	
número de sintomas	0	51	41	92
	1	37	9	46
	2	14	5	19
	3	7	3	10
	4	3	0	3
	5	1	0	1
Total		113	58	171

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	11,492 <sup>a</sup>	5	,042
Razão de verossimilhança	13,003	5	,023
Associação Linear por Linear	6,487	1	,011
N de Casos Válidos	171		

a. 5 células (41,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,34.

## Sintomatologia Oral \* Atividade da DII

### Xerostomia \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Xerostomia	Ausência	13	86	99
	Presença	4	10	14
Total		17	96	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	2,288 <sup>a</sup>	1	,130	,221	,134
Correção de continuidade <sup>b</sup>	1,239	1	,266		
Razão de verossimilhança	1,957	1	,162		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	2,268	1	,132		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,11.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Halitose \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Halitose	Ausência	11	78	89
	Presença	6	18	24
Total		17	96	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	2,363 <sup>a</sup>	1	,124	,194	,115
Correção de continuidade <sup>b</sup>	1,478	1	,224		
Razão de verossimilhança	2,136	1	,144		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	2,342	1	,126		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,61.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Disfagia \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Disfagia	Ausência	12	89	101
	Presença	5	7	12
Total		17	96	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	7,445 <sup>a</sup>	1	,006		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	5,297	1	,021		
Razão de verossimilhança	5,766	1	,016		
Teste Exato de Fisher				,018	,018
Associação Linear por Linear	7,379	1	,007		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,81.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Regurgitação \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Regurgitação	Ausência	10	80	90
	Presença	7	16	23
Total		17	96	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	5,352 <sup>a</sup>	1	,021		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	3,947	1	,047		
Razão de verossimilhança	4,649	1	,031		
Teste Exato de Fisher				,044	,029
Associação Linear por Linear	5,305	1	,021		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,46.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Sabor Ácido \* Atividade da DII

#### Crosstab

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Sabor Ácido	Ausência	11	83	94
	Presença	6	13	19
Total		17	96	113

#### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	4,886 <sup>a</sup>	1	,027		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	3,454	1	,063		
Razão de verossimilhança	4,148	1	,042		
Teste Exato de Fisher				,038	,038
Associação Linear por Linear	4,843	1	,028		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,86.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

**Disgeusia \* Atividade da DII**

**Crosstab**

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
Disgeusia	Ausência	15	87	102
	Presença	2	9	11
Total		17	96	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,094 <sup>a</sup>	1	,759	,670	,518
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,090	1	,765		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	,093	1	,760		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,65.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

**Número de sintomas \* Atividade da DII Tabulação cruzada**

Contagem

		Atividade da DII		Total
		Fase de doença ativa	Fase de doença remissa	
número de sintomas	0	5	46	51
	1	4	33	37
	2	3	11	14
	3	1	6	7
	4	3	0	3
	5	1	0	1
Total		17	96	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	24,652 <sup>a</sup>	5	,000
Razão de verossimilhança	17,351	5	,004
Associação Linear por Linear	12,075	1	,001
N de Casos Válidos	113		

a. 6 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,15.

## Sintomatologia Oral \* Diagnóstico

### Xerostomia \* Diagnóstico

#### Crosstab

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Xerostomia	Ausência	57	42	99
	Presença	8	6	14
Total		65	48	113

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,003	,094	,030	,976 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,003	,094	,030	,976 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

### Halitose \* Diagnóstico

#### Crosstab

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Halitose	Ausência	52	37	89
	Presença	13	11	24
Total		65	48	113

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,035	,095	,372	,711 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,035	,095	,372	,711 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

### Disfagia \* Diagnóstico

#### Crosstab

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Disfagia	Ausência	59	42	101
	Presença	6	6	12
Total		65	48	113

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,052	,095	,553	,581 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,052	,095	,553	,581 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Regurgitação \* Diagnóstico****Crosstab**

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Regurgitação	Ausência	52	38	90
	Presença	13	10	23
Total		65	48	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,010	,094	,108	,914 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,010	,094	,108	,914 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Sabor Ácido \* Diagnóstico****Crosstab**

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Sabor Ácido	Ausência	54	40	94
	Presença	11	8	19
Total		65	48	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,003	,094	-,036	,972 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,003	,094	-,036	,972 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Disgeusia \* Diagnóstico****Crosstab**

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
Disgeusia	Ausência	59	43	102
	Presença	6	5	11
Total		65	48	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,020	,095	,208	,835 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,020	,095	,208	,835 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

**Número de sintomas \* Diagnóstico Tabulação cruzada**

Contagem

		Diagnóstico		Total
		Doença de Crohn	Colite Ulcerosa	
número de sintomas	0	28	23	51
	1	25	12	37
	2	6	8	14
	3	4	3	7
	4	2	1	3
	5	0	1	1
Total		65	48	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	4,361 <sup>a</sup>	5	,499
Razão de verossimilhança	4,746	5	,448
Associação Linear por Linear	,152	1	,697
N de Casos Válidos	113		

a. 6 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,42.

**Terapêutica Farmacológica \* Alterações da Cavidade Oral**

Crosstab

Contagem

		Terapêutica Farmacológica da DII * Lesões das mucosas Orais					Total
		Sem medicação	Salicilatos	Corticosteroides	Imunossuppressores	Terapêutica Biológica	
Número de lesões da	0	13	48	7	16	19	103
Mucosa Oral	1	0	2	2	2	2	8
	2	0	2	0	0	0	2
Total		13	52	9	18	21	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	7,847 <sup>a</sup>	8	,449
Razão de verossimilhança	8,542	8	,382
Associação Linear por Linear	,137	1	,711
N de Casos Válidos	113		

a. 10 células (66,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,16.

### Crosstab

#### Contagem

		Terapêutica Farmacológica da DII * IPC					Total
		Sem medicação	Salicilatos	Corticosteroides	Imunossuppressores	Terapêutica Biológica	
IPC	sem afeção periodontal	0	5	0	1	1	7
	afeção periodontal menos grave	0	3	0	1	1	5
	afeção periodontal moderadamente grave	1	6	2	3	0	12
	afeção periodontal grave	9	30	5	11	16	71
	afeção periodontal muito grave	3	8	2	2	3	18
Total		13	52	9	18	21	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	9,739 <sup>a</sup>	16	,880
Razão de verossimilhança	13,713	16	,620
Associação Linear por Linear	,005	1	,942
N de Casos Válidos	113		

a. 18 células (72,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,40.

### Crosstab

Contagem

	Terapêutica Farmacológica da DII * Sintomas Oraís					Total
	Sem medicação	Salicilatos	Corticosteroides	Imunossupressores	Terapêutica Biológica	
número de sintomas 0	8	26	3	6	8	51
1	4	17	2	6	8	37
2	1	5	2	3	3	14
3	0	4	1	1	1	7
4	0	0	0	2	1	3
5	0	0	1	0	0	1
Total	13	52	9	18	21	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	24,346 <sup>a</sup>	20	,228
Razão de verossimilhança	18,250	20	,571
Associação Linear por Linear	3,773	1	,052
N de Casos Válidos	113		

a. 22 células (73,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,08.

### Crosstab

Contagem

		Terapêutica Farmacológica da DII * Índice CPOD					Total
		Sem medicação	Salicilatos	Corticosteroides	Imunossupressores	Terapêutica Biológica	
Índice CPOD	Baixa atividade de cárie (1-4)	0	2	0	1	2	5
	Alta atividade de cárie (5-11)	6	13	5	7	9	40
	Extrema atividade de cárie ( $\geq 12$ )	7	37	4	10	10	68
Total		13	52	9	18	21	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	7,849 <sup>a</sup>	8	,448
Razão de verossimilhança	8,507	8	,386
Associação Linear por Linear	2,839	1	,092
N de Casos Válidos	113		

a. 7 células (46,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,40.

### Hábitos Tabágicos \* Alterações da Cavidade Oral

#### Hábitos tabágicos

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não	94	83,2	83,2	83,2
	Sim	19	16,8	16,8	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

#### Hábitos tabágicos \* Xerostomia

##### Crosstab

Contagem

		Xerostomia		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	81	13	94
	Sim	18	1	19
Total		99	14	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	1,069 <sup>a</sup>	1	,301		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,425	1	,514		
Razão de verossimilhança	1,277	1	,258		
Teste Exato de Fisher				,458	,272
Associação Linear por Linear	1,059	1	,303		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,35.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,097	,301
	V de Cramer	,097	,301
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Halitose

#### Crosstab

Contagem

		Halitose		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	74	20	94
	Sim	15	4	19
Total		89	24	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,000 <sup>a</sup>	1	,983		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,000	1	,983		
Teste Exato de Fisher				1,000	,626
Associação Linear por Linear	,000	1	,983		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 4,04.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,002	,983
	V de Cramer	,002	,983
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Disfagia

#### Crosstab

Contagem

		Disfagia		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	83	11	94
	Sim	18	1	19
Total		101	12	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,690 <sup>a</sup>	1	,406		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,179	1	,673		
Razão de verossimilhança	,804	1	,370		
Teste Exato de Fisher				,687	,362
Associação Linear por Linear	,684	1	,408		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,02.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

**Medidas Simétricas**

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,078	,406
	V de Cramer	,078	,406
N de Casos Válidos		113	

**Hábitos tabágicos \* Regurgitação**

**Crosstab**

Contagem

		Regurgitação		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	74	20	94
	Sim	16	3	19
Total		90	23	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,294 <sup>a</sup>	1	,588		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,053	1	,819		
Razão de verossimilhança	,309	1	,579		
Teste Exato de Fisher				,760	,426
Associação Linear por Linear	,291	1	,590		
N de Casos Válidos	113				

**Medidas Simétricas**

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,051	,588
	V de Cramer	,051	,588
N de Casos Válidos		113	

**Hábitos tabágicos \* Sabor Ácido**

**Crosstab**

Contagem

		Sabor Ácido		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	79	15	94
	Sim	15	4	19
Total		94	19	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,293 <sup>a</sup>	1	,588	,736	,400
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,042	1	,837		
Razão de verossimilhança	,280	1	,597		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	,291	1	,590		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,19.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,051	,588
	V de Cramer	,051	,588
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Disgeusia

#### Crosstab

Contagem

		Disgeusia		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	85	9	94
	Sim	17	2	19
Total		102	11	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,016 <sup>a</sup>	1	,898	1,000	,586
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,016	1	,899		
Teste Exato de Fisher					
Associação Linear por Linear	,016	1	,899		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,85.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,012	,898
	V de Cramer	,012	,898
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Úlceras Aftosas

#### Crosstab

Contagem

		Úlceras Aftosas		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	85	9	94
	Sim	18	1	19
Total		103	10	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,364 <sup>a</sup>	1	,546		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,026	1	,872		
Razão de verossimilhança	,410	1	,522		
Teste Exato de Fisher				1,000	,471
Associação Linear por Linear	,361	1	,548		
N de Casos Válidos	113				

a. 1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,68.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,057	,546
	V de Cramer	,057	,546
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Edema Gengival

#### Crosstab

Contagem

		Edema Gengival		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	94	0	94
	Sim	18	1	19
Total		112	1	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	4,992 <sup>a</sup>	1	,025		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,794	1	,373		
Razão de verossimilhança	3,611	1	,057		
Teste Exato de Fisher				,168	,168
Associação Linear por Linear	4,947	1	,026		
N de Casos Válidos	113				

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,17.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	,210	,025
	V de Cramer	,210	,025
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos tabágicos \* Queilite Angular

#### Crosstab

Contagem

		Queilite Angular		Total
		Ausência	Presença	
Hábitos tabágicos	Não	93	1	94
	Sim	19	0	19
Total		112	1	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,204 <sup>a</sup>	1	,652		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,370	1	,543		
Teste Exato de Fisher				1,000	,832
Associação Linear por Linear	,202	1	,653		
N de Casos Válidos	113				

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,17.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

### Medidas Simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	-,042	,652
	V de Cramer	,042	,652
N de Casos Válidos		113	

### Hábitos Tabágicos \* Número de Lesões da mucosas Oral

Contagem

		Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim	
Número de lesões da Mucosa Oral	0	85	18	103
	1	8	0	8
	2	1	1	2
Total		94	19	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	3,224 <sup>a</sup>	2	,199
Razão de verossimilhança	4,139	2	,126
Associação Linear por Linear	,000	1	,990
N de Casos Válidos	113		

a. 3 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,34.

### Hábitos Tabágicos \* Número de Sintomas Oraís

Contagem

		Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim	
número de sintomas	0	43	8	51
	1	29	8	37
	2	12	2	14
	3	6	1	7
	4	3	0	3
	5	1	0	1
Total		94	19	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,562 <sup>a</sup>	5	,906
Razão de verossimilhança	2,191	5	,822
Associação Linear por Linear	,282	1	,595
N de Casos Válidos	113		

a. 6 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,17.

**Hábitos Tabágicos \* Doença Periodontal**

Contagem

		Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim	
IPC	sem afeção periodontal	5	2	7
	afeção periodontal menos grave	5	0	5
	afeção periodontal moderadamente grave	12	0	12
	afeção periodontal grave	57	14	71
	afeção periodontal muito grave	15	3	18
Total		94	19	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	4,556 <sup>a</sup>	4	,336
Razão de verossimilhança	7,266	4	,122
Associação Linear por Linear	,096	1	,757
N de Casos Válidos	113		

a. 5 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,84.

### Hábitos Tabágicos \* Índice CPOD

Contagem

		Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim	
Índice CPOD	Baixa atividade de cárie ( 1-4)	5	0	5
	Alta atividade de cárie (5-11)	31	9	40
	Extrema atividade de cárie (≥12)	58	10	68
Total		94	19	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	2,151 <sup>a</sup>	2	,341
Razão de verossimilhança	2,918	2	,232
Associação Linear por Linear	,066	1	,798
N de Casos Válidos	113		

a. 2 células (33,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,84.

### Duração Clínica da DII \* Alterações da Cavidade Oral

#### Duração clínica da DII em intervalos

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	1	36	21,1	31,9	31,9
	2	35	20,5	31,0	62,8
	3	42	24,6	37,2	100,0
	Total	113	66,1	100,0	
Ausente	Sistema	58	33,9		
Total		171	100,0		

#### Xerostomia \* Duração Clínica da DII

##### Crosstab

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Xerostomia	Ausência	31	29	39	99
	Presença	5	6	3	14
Total		36	35	42	113

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,089	,086	-,940	,349 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,091	,086	-,962	,338 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Halitose \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Halitose	Ausência	28	27	34	89
	Presença	8	8	8	24
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,033	,093	-,351	,727 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,034	,093	-,356	,722 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Disfagia \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Disfagia	Ausência	32	30	39	101
	Presença	4	5	3	12
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,057	,087	-,599	,551 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,058	,087	-,617	,539 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Regurgitação \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Regurgitação	Ausência	30	29	31	90
	Presença	6	6	11	23
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,100	,094	1,061	,291 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,101	,095	1,072	,286 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Sabor Ácido \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Sabor Ácido	Ausência	29	30	35	94
	Presença	7	5	7	19
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,029	,097	-,303	,762 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,028	,097	-,292	,771 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

**Disgeusia \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Disgeusia	Ausência	32	32	38	102
	Presença	4	3	4	11
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,021	,096	-,222	,825 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,020	,096	-,215	,830 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Úlceras Aftosas \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Úlceras Aftosas	Ausência	33	33	37	103
	Presença	3	2	5	10
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,055	,099	,583	,561 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,057	,099	,599	,550 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Edema Gengival \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Edema Gengival	Ausência	36	35	41	112
	Presença	0	0	1	1
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,108	,054	1,144	,255 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,109	,054	1,158	,250 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Queilite Angular \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		1	2	3	
Queilite Angular	Ausência	35	35	42	112
	Presença	1	0	0	1
Total		36	35	42	113

**Medidas Simétricas**

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. X <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	-,120	,060	-1,274	,205 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	-,118	,059	-1,257	,212 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		113			

a. Não considerando a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

**Número de Lesões da Mucosa Oral \* Duração Clínica da DII****Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		0 a 36 meses	>36 a 108 meses	>108 meses	
Número de lesões da Mucosa Oral	0	33	33	37	103
	1	2	2	4	8
	2	1	0	1	2
Total		36	35	42	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	1,561 <sup>a</sup>	4	,816
Razão de verossimilhança	2,122	4	,713
Associação Linear por Linear	,182	1	,670
N de Casos Válidos	113		

a. 6 células (66,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,62.

### Crosstab

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		0 a 36 meses	>36 a 108 meses	>108 meses	
número de sintomas	0	14	16	21	51
	1	15	12	10	37
	2	4	3	7	14
	3	1	2	4	7
	4	2	1	0	3
	5	0	1	0	1
Total		36	35	42	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	9,471 <sup>a</sup>	10	,488
Razão de verossimilhança	10,533	10	,395
Associação Linear por Linear	,128	1	,720
N de Casos Válidos	113		

a. 11 células (61,1%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,31.

**Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		0 a 36 meses	>36 a 108 meses	>108 meses	
IPC	sem afeção periodontal	3	2	2	7
	afeção periodontal menos grave	3	1	1	5
	afeção periodontal moderadamente grave	7	2	3	12
	afeção periodontal grave	19	24	28	71
	afeção periodontal muito grave	4	6	8	18
Total		36	35	42	113

**Testes qui-quadrado**

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	7,837 <sup>a</sup>	8	,450
Razão de verossimilhança	7,446	8	,489
Associação Linear por Linear	3,576	1	,059
N de Casos Válidos	113		

a. 9 células (60,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,55.

**Crosstab**

Contagem

		Duração Clínica da DII em intervalos			Total
		0 a 36 meses	>36 a 108 meses	>108 meses	
Índice CPOD	Baixa actividade de cárie (1-4)	2	3	0	5
	Alta actividade de cárie (5-11)	17	13	10	40
	Extrema actividade de cárie (≥12)	17	19	32	68
Total		36	35	42	113

### Testes qui-quadrado

	Valor	df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	9,364 <sup>a</sup>	4	,053
Razão de verossimilhança	10,939	4	,027
Associação Linear por Linear	7,098	1	,008
N de Casos Válidos	113		

a. 3 células (33,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,55.



## **ANEXO VII: Registos Fotográficos**





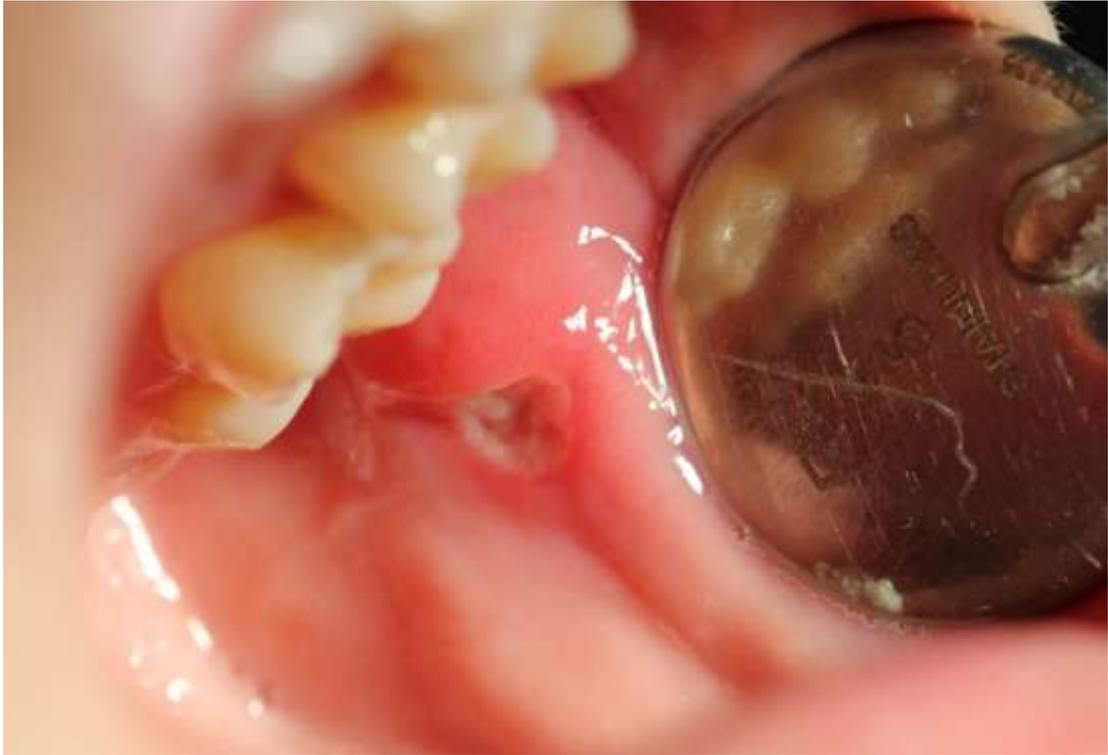
**Imagem A**– Úlcera aftosa na mucosa labial inferior

**Fontes:** (Imagem do autor)

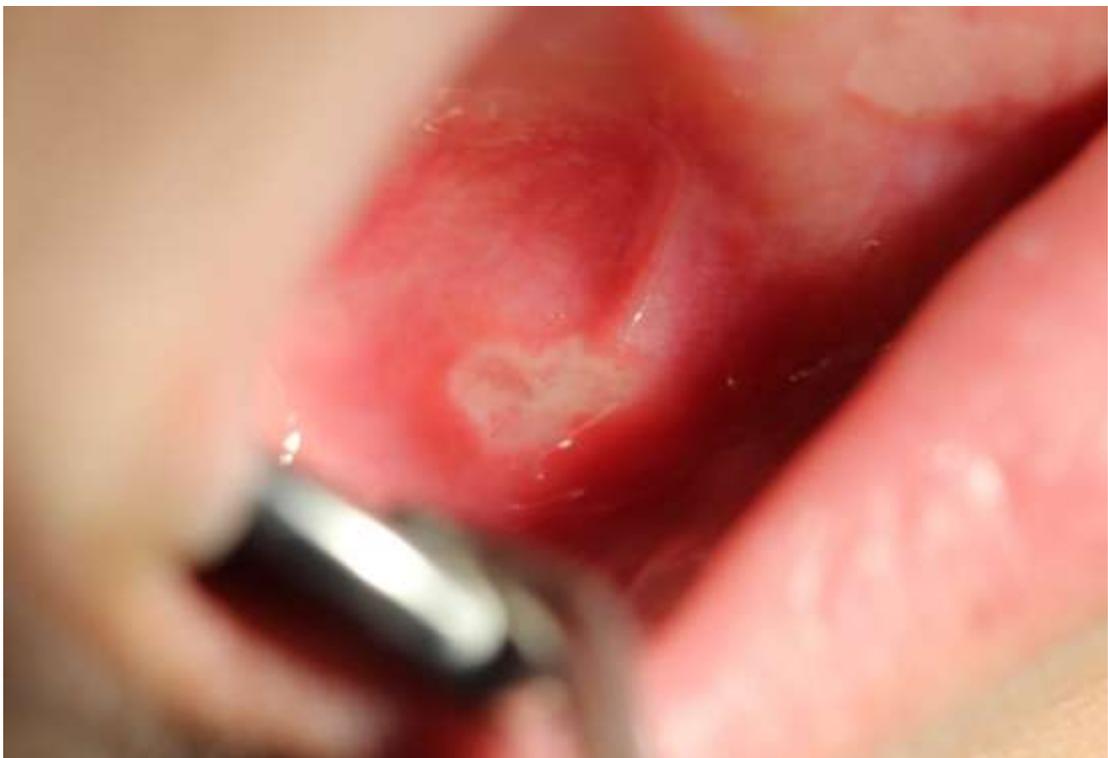


**Imagem B** – Úlcera aftosa na mucosa oral

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem C** – Úlcera aftosa na proximidade do ducto excretor da glândula parótida  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem D** – Úlcera aftosa no fundo do vestibulo  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem E** – Úlcera aftosa no fundo do vestibulo na região pré-molar  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem F** – Úlcera aftosa na mucosa do lábio inferior  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem G** – Queilite angular em ambas as comissuras labiais

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem H** – Lesões de cárie no 2º quadrante

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem I** – Múltiplas lesões de cárie com ausência de peças dentárias  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem J** – Lesões de cárie associadas a perda de peças dentárias  
**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem k** – Lesão de cárie ativa no dente 35 com destruição coronária extensa

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem L** – Recessões gengivais generalizadas em doente com DC

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem M** – Afeção periodontal e lesões de cárie generalizadas em doente com DC

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem N** – Afeção periodontal com recessões gengivais em doente com DC

**Fontes:** (Imagem do autor)



**Imagem O** – Afeção periodontal em doente com CU

**Fontes:** (Imagem do autor)