



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Manifestações orais como diagnóstico da doença celíaca.

Edoardo Castagna

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

—

Gandra, maio de 2023

Edoardo Castagna

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)**

Manifestações orais como diagnóstico da doença celíaca.

Trabalho realizado sob a Orientação do Professor Doutor **José Manuel
Barbas do Amaral**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à minha família que me apoiou e sobretudo acreditou em mim quando também eu tinha dúvidas, por me ajudar a atingir o meu objetivo, aliás o nosso, por compreender todas as minhas dificuldades e limitações e transformá-las em fortalezas, por me terem ensinado adaptar-se a qualquer situação e superá-la, sobretudo sempre aproveitando tudo de positivo que ela pode oferecer.

Ao meu pai, minha fonte de inspiração, a quem vi trabalhar desde cedo e sonhei em um dia poder ser como ele, a pessoa que me ensinou como a vida realmente funciona e que às vezes ela é feita principalmente de sacrifícios, mas são eles que fazem de você uma boa pessoa e levam a amar o seu trabalho e a estar satisfeito consigo mesmo.

À minha mãe, por ter suportado tudo o que aconteceu, digamos apenas que o ensino médio não era exatamente o que eu queria fazer e no meu interesse, e não tive resultados muito bons, mas mesmo assim ela sempre viu e acreditou em minha capacidade, e agora que chegamos no final deste caminho tão importante, só tenho a agradecer por todos os ensinamentos transmitidos e ao mesmo tempo pela força que só uma mãe pode dar.

À minha irmã que depois de ter passado uma infância a lutar, mas sempre com amor, tendo passado por muitas dificuldades tanto a nível de saúde como de escolhas para a vida, ensinou-me a lutar mesmo e que nada nos pode parar ou dividir, apesar da nossa relação não muito amorosa, ela é e será minha companheira para toda a vida.

À minha companheira Noemi, que de repente se catapultou para dentro da minha vida e tornou maravilhosos esses dois anos de convivência, sobretudo por me ajudar a superar cada pequena dificuldade e por preencher aquele vazio que eu achava impossível de preencher.

Aos meus melhores amigos Ettore e Enrico por me apoiarem constantemente como se eu estivesse em casa com eles e por me acompanharem nesta viagem tão especial que cruzou várias vezes metade da Europa, partilhando momentos únicos que iremos recordar para toda a vida.

Ao meu binômio Stefano por ter conseguido criar uma verdadeira amizade, que tenho certeza que durará a vida inteira, além de uma maravilhosa relação de apoio mútuo em termos de estudo e trabalho.

Ao Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, pela disponibilidade, interesse e conselhos fundamentais prestados durante o desenvolvimento da tese.

Por fim, obrigado a todos os professores que me transmitiram os seus conhecimentos e as técnicas com amor e paixão, que levarei comigo para o resto da minha vida.

RESUMO

Introdução: Enquanto a doença celíaca clássica é caracterizada por sintomas intestinais, as formas atípicas apresentam menos sintomas intestinais, no entanto, apresenta sintomas atípicos principalmente a nível oral incluindo, defeitos do esmalte dentário, estomatite aftosa recorrente, atraso na erupção dentaria, queilite angular, glossite atrófica, boca ardente, língua geográfica.

Objetivo: Os objetivos desta revisão sistemática integrativa são esclarecer as manifestações orais primárias e secundárias da doença, a fim de desenvolver uma base de ferramentas que permita o diagnóstico precoce da doença e o encaminhamento dos doentes a especialistas.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (via National Library of Medicine), um total de 95 artigos foi encontrado na base de dados, após a aplicação dos critérios, identificou-se um total de 18 artigos para análise qualitativa.

Resultados/discussão; A primeira manifestação observada, é o defeito do esmalte dentário. O DED observado é frequentemente de grau I e II de Aine, bilateral, simétrico, mais comum em incisivos superior e inferior, caninos e pré-molares. Outra manifestação observada em altas percentagens, é a estomatite aftosa recorrente, observada em doentes com doença celíaca silenciosa ou que ainda não iniciaram o tratamento (DGF). Outras manifestações, observadas em menor grau, como as alterações salivares, prevalência do atraso na maturação dentária, fator ainda pouco estudado, língua geográfica, queilite angular e líquen plano oral, são consideradas manifestações "secundárias" da doença, devido ao pequeno número de estudos.

Conclusão: Foram observadas manifestações atípicas, principalmente a nível oral, que com a formação do Médico Dentista podem ser a chave para um diagnóstico da doença "silenciosa".

Palavras-chave: Dental Manifestations of celiac disease AND Oral Manifestations of celiac disease OR Tooth enamel defects in celiac disease.

ABSTRACT

Introduction: While classic celiac disease is characterized by intestinal symptoms, the atypical forms have fewer intestinal symptoms, however, it presents atypical symptoms mainly at the oral level including, dental enamel defects, recurrent aphthous stomatitis, delayed tooth eruption, angular cheilitis, atrophic glossitis, burning mouth, geographic tongue.

Objective: The objectives of this integrative systematic review are to clarify the primary and secondary oral manifestations of the disease, to develop a base of tools that allows the early diagnosis of the disease and the referral of patients to specialists.

Materials and methods: A bibliographic search were carried out in the PubMed database, a total of 95 articles were found in the database, after applying the criteria, a total of 18 articles were identified for qualitative analysis.

Results/discussion: The first manifestation observed is the defect of the dental enamel. The DED observed is often Aine grade I and II, bilateral, symmetrical, more common in upper and lower incisors, canines, and premolars. Another manifestation observed in high percentages is recurrent aphthous stomatitis, observed in patients with silent celiac disease or who have not yet started treatment (DGF). Other manifestations, observed to a lesser extent, such as salivary alterations, prevalence of delayed dental maturation, a factor still little studied, geographic tongue, angular cheilitis and oral lichen planus, are considered "secondary" manifestations of the disease, due to the small number of studies.

Conclusion: Atypical manifestations have been observed, mainly at the oral level, which with the training of the Dentist can be the key to a diagnosis of the "silent" disease.

Keywords: Dental Manifestations of celiac disease AND Oral Manifestations of celiac disease OR Tooth enamel defects in celiac disease.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS E HIPÓTESE;.....	3
MATERIAIS E MÉTODO.....	3
Metodologia de pesquisa.....	3
Desenho do estudo.....	4
Critérios de inclusão e exclusão.....	4
FLUXOGRAMA.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSSÃO.....	17
1. Manifestações principais.....	18
1.1. Defeitos do esmalte dentário (DED).....	18
1.2. Estomatite aftosa recorrente (EAR).....	20
1.3. Alteração salivares.....	22
1.4. Prevalência do atraso na maturação dentária (MD).....	24
2. Manifestações secundárias.....	26
CONCLUSÃO.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	31

ÍNDICE DA TABELA

Tabela 1 - metodologia PICO:	3
Tabela 2 - Prevalência Defeitos de esmalte dentário (DED)	15
Tabela 3 - Prevalência Defeitos de esmalte dentário, grau no grupo CD	15
Tabela 4 - Prevalência da Estomatite aftosa recorrente (EAR).....	16
Tabela 5 - Prevalência de alterações salivares.....	24
Tabela 6 - Prevalência do atraso na Maturação dentária (MD)	26

ABREVIATURA

DC – Doença celíaca

GC – Grupos de controlo

DED - Defeito de esmalte dentário

EAR – Estomatite aftosa recorrente

MD – Maturação dentária

ID – Idade dentária

ED – Erupção dentária

LG – Língua geográfica

LPO – Líquen plano oral

DAI – Índice de estética dental

PUFA – Índice pulpar, ulceração, fístula ou abscesso

DGF – Dieta Gluten Free

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune crónica do intestino delgado provocada pela ingestão de glúten e prolaminas relacionadas em pessoas geneticamente predispostas. (1) Mais especificamente, acredita-se que seja uma condição autoimune e genética com uma ampla gama de sintomas clínicos que podem afetar doentes de qualquer idade e sexo. Esta doença, que foi considerada típica da população da Europa, agora é prevalente em todo o mundo.

A perceção da DC mudou nas últimas duas décadas de uma enteropatia incomum (1 em 2.500 a 3.000 prevalência) para uma doença multiorgânica comum com forte predisposição genética ligada ao HLA-DQ2 e HLA-DQ8. (2)

Durante o período de aumento da permeabilidade intestinal, o componente tóxico do glúten é incluído na gliadina passa pela barreira epitelial do intestino delgado. Pode desencadear uma resposta inflamatória nos indivíduos geneticamente sensíveis, que é mediada por um sistema imunológico adaptativo. (2)

Os peptídeos de gliadina são apresentados pelas proteínas DQ2.5 do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II (ou também conhecido por HLA-DQ8 ou HLA-DQ2.2) às células T específicas do glúten.

A presença de um desses fatores de risco genético é necessário para desenvolver a doença, mas não é suficiente, pois aproximadamente 40% da população caucasiana é HLA-DQ2 ou DQ8 positiva. (1)

O diagnóstico de DC baseia-se na combinação de manifestações clínicas, testes sorológicos (anticorpo anti-transglutaminase tecidual (TG2) IgA (TG2-Ab, primeiro teste recomendado) e achados histológicos em biópsias duodenais (Gold Standard). (3)

Um doente positivo ao teste é confirmado por uma biopsia intestinal, e será submetido a uma dieta estritamente livre de glúten.

O risco de desenvolver doença celíaca é elevado em pessoas com outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite de Hashimoto, diabetes tipo 1, dermatite herpetiforme, deficiência de IgA e doença hepática autoimune.

A prevalência da doença celíaca é aumentada em doentes com síndrome de Down, síndrome de Williams e naqueles com um familiar de primeiro grau com doença celíaca.

Enquanto a DC clássica é caracterizada por sintomas intestinais como diarreia, má absorção e anorexia, os doentes com DC atípica apresentam menos sintomas intestinais, mas podem sofrer de sintomas extraintestinais, como fadiga e anemia. (4)

As manifestações não clássicas (ou atípicas) incluem um amplo espectro de sintomas que afetam várias organizações extraintestinais.

Entre estes, anemia, anormalidades hepáticas (ou seja, aumento dos níveis de transaminase), doença óssea metabólica, sintomas neurológicos e distúrbios ginecológicos são os mais comuns. (3)

Entre essas, a dermatite herpetiforme é uma manifestação relacionada com o glúten caracterizada por pápulas e vesículas intensamente pruriginosas, principalmente nas superfícies extensoras que podem estar presentes apenas de forma intermitente. (3)

É bem reconhecido que alguns destes sintomas atípicos estão intimamente ligados à doença celíaca reconhecida, incluindo as seguintes manifestações orais: defeitos do esmalte dentário, estomatite aftosa recorrente, atraso na erupção dentaria, queilite angular, glossite atrófica, boca ardente, língua geográfica. (5)

Sendo que até algumas décadas atrás a doença celíaca era considerada rara, agora tornou-se numa doença global, afetando 40-60 milhões da população mundial, pelo que é importante esclarecer as manifestações orais da doença para ter o conhecimento necessário para um diagnóstico possível da doença silenciosa, e por esta razão, os patologistas orais e os médicos dentistas têm um papel fundamental no diagnóstico precoce da DC e na sua prevenção secundária, e encaminhar o doente para um médico especialista. (5)

OBJETIVOS E HIPÓTESE;

Os objetivos desta revisão sistemática integrativa da literatura publicada são esclarecer as manifestações orais primárias e secundárias da doença celíaca, a fim de desenvolver uma base de ferramentas que permita o diagnóstico precoce da doença e o encaminhamento dos doentes a especialistas.

A hipótese construída desta revisão é a seguinte: será possível utilizar essas manifestações orais como método de diagnóstico precoce da doença celíaca?

MATERIAIS E MÉTODO

Foi utilizado o modelo PICO:

Paciente, População ou Problema	-Doentes com doença celíaca. -Manifestações dentárias e teciduais da cavidade oral.
Intervenção ou exposição	-Esclarecer as manifestações orais da doença celíaca, criar um diagnóstico preliminar.
Comparação	-Doente sem a doença celíaca
Resultado	-Antecipar o diagnóstico da doença celíaca antes que ela se manifeste, com base nas manifestações orais da doença.

Metodologia de pesquisa

As seguintes combinações de termo de pesquisa/palavra-chave foram usadas para a realização da pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (via National Library of Medicine): (Dental Manifestations of celiac disease AND Oral Manifestations of celiac disease OR Tooth enamel defects in celiac disease).

Desenho do estudo

Para a realização desta revisão sistemática integrativa, vários tipos de publicações foram considerados: ensaio clínico, meta análise, ensaio clínico aleatório controlado, revisão sistemática, revisão sistémica integrativa, caso - controlo.

Depois de ter encontrado os artigos apropriados, usando a fonte de dados PUBMED, uma seleção de artigos foi feita para esclarecer as manifestações orais da doença celíaca.

Uma avaliação preliminar dos títulos e resumos dos artigos foi realizada para determinar quais artigos atendiam aos objetivos do estudo, e os artigos irrelevantes foram removidos. Todos os artigos completos foram lidos na íntegra após a fase de identificação inicial, a fim de verificar a elegibilidade.

Para a utilização do diagrama de fluxo, foi usada uma metodologia prisma.

Critérios de inclusão e exclusão

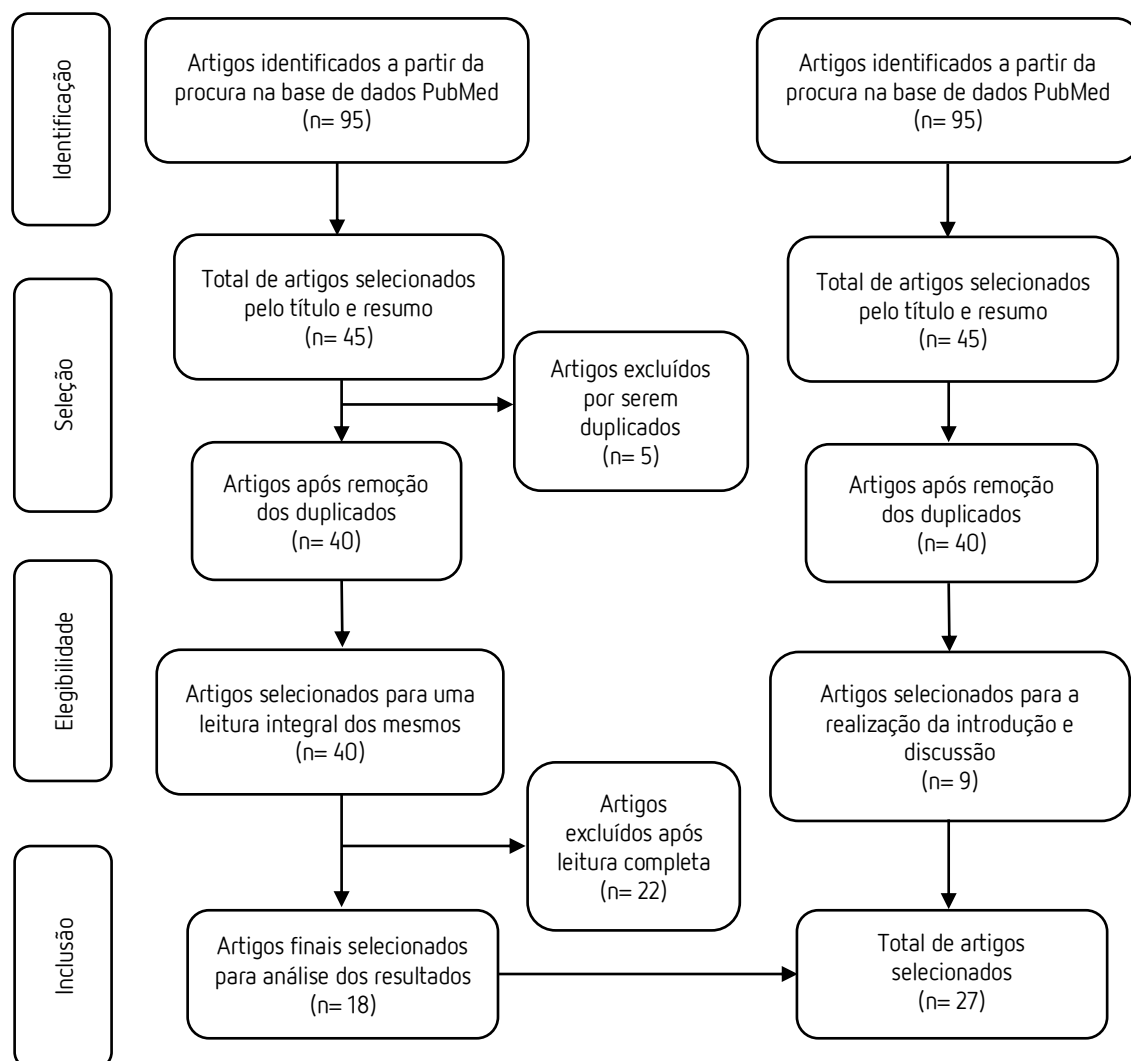
Os critérios de inclusão utilizados são os seguintes;

- Estudos que explicam todas as possíveis relações entre algumas manifestações orais e doenças celíacas.
- Estudos que explicam, associam e classificam cada manifestação oral à doença celíaca.
- Estudos que explicam a influência da doença celíaca na saúde geral e oral.

Os critérios de exclusão utilizados são os seguintes;

- Estudos publicados antes de 2012.
- Estudos realizados em animais.
- Estudos escritos numa língua diferente do inglês.

FLUXOGRAMA



Um total de 95 artigos foi encontrado na base de dados PubMed; 40 deles foram considerados após a aplicação dos critérios de elegibilidade do estudo.

Após a aplicação dos critérios, identificou-se um total de 18 artigos para análise qualitativa. De acordo com o fluxograma, os estudos identificados que não foram escolhidos para análise qualitativa foram utilizados como fonte secundária para realizar a introdução e discussão. Para uma melhor compreensão e análise dos resultados estes são apresentados em tabelas onde constam os autores, os objetivos a amostra do estudo, os critérios utilizados para avaliação e os resultados.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Sibel Acar et al. (2012)	Estudar a prevalência de defeitos em esmalte dental, estomatite aftosa recorrente e a experiência de cáries e medir o fluxo de saliva, a capacidade de tampão, e a microflora criogênica em doentes com doenças celíacas em relação a saudáveis.	Participaram no estudo um total de 35 doentes, de 6 a 19 anos de idade, 19 mulheres e 16 homens, com diagnóstico de DC durante dois anos, confirmada pela biópsia intestinal. 35 outros saudáveis com a mesma idade e com o mesmo contexto social foram recrutados num grupo de controlo.	Os DED foram registados de acordo com a classificação da categoria I- IV da Aine. Foram examinados os tecidos moles para o diagnóstico do EAR e os doentes foram igualmente questionados sobre a recaída das úlceras orais pelo mesmo examinador. Foram recolhidas amostras de Saliva para medir o fluxo estimulado de saliva, a capacidade de tampão e os valores de placa. As bactérias salivares <i>S. Mutans</i> e <i>Lactobacilos</i> foram contadas.	A prevalência de DED foi estatisticamente maior (40%) no grupo DC. A EAR era estatisticamente mais elevada em doentes DC, (37,1%), comparadas com (11,4%) no grupo de controlo. No grupo DC (34,3%) tinham uma estimulação normal de fluxo salivar, enquanto no grupo GC (54,3%) tinham uma taxa normal. A diferença não era estatisticamente significativa. Os <i>S.mutans</i> salivares eram baixos em (48,5%) dos doentes com DC e em 14% do GC, os (51,4%) das crianças com DC e (34,3%) de GC tinham baixa quantidade de <i>lactobacilos</i> em saliva, sendo a diferença estatisticamente significativa.
Matteo Erriu et al. (2013)	Verificar se é possível identificar uma correlação entre o desenvolvimento de sinais orais e diferentes haplótipos de DQ2 em doentes pediátricos celíacos.	44 doentes com DC, com uma idade média de 9,9 anos. A patologia foi diagnosticada para cada doente após biópsia do intestino delgado com positividade para de tipo 3 de Marsh. doentes com dano intestinal tipo 1 ou 2 foram excluídos.	Foram elaborados casos de estudos de anamnese e de diagnóstico para cada doente que indiquem o passado ou a presença atual de sinais DC Oral, como EAR e DED. O DED foi classificado de O a IV de acordo com a classificação da Aine, enquanto o EAR relacionado com CD foi determinado pela investigação de experiências anteriores de lesões de choque.	O resultado dos doentes com EAR foi de (18,2%), enquanto a DED foi diagnosticada para (38,6%) dos doentes. A percentagem de doentes que transportam duas cópias de alelos era de (38,6%) e (40,9%) mostraram ser heterozigóides. O diagnóstico DED estava relacionado com a presença ou ausência do alelo. Não foi possível encontrar uma correlação semelhante com a EAR. Ao considerar ambos os sinais orais, a correlação com a expressão de HLA-DQB1*02 aumentou com um valor muito significativo.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Lucia Trotta et al. (2013)	Prevalência de defeitos de esmalte dentário em adultos com doença celíaca e correlação entre o grau de lesão dentária no momento do diagnóstico da doença.	54 doentes celíacos (41 F, idade média de 37 ± 13 anos, idade média a diagnóstico 31 ± 14 anos). Na altura da avaliação, todos eles foram submetidos à dieta isenta de glúten.	Os DED foram registados de acordo com a classificação da categoria I- IV da Aine As DED foram comparadas com o tipo clínico de doença (clássica, não clássica, assintomática).	Os DED foram encontrados em 85,2% dos doentes. Grau 1 (33,3%), grau 2 (29,6%), grau 3 (14,8%) e 4 (7,4%). Os graus 3 e 4 foram encontrados principalmente em doenças clássicas. A diferença não era estatisticamente significativa porque estudamos muitos doentes com doenças clássicas, em relação ao assintomáticas e não clássicas.
Eyal Shteyer et al. (2013)	Avaliação da saúde oral, da colonização bacteriana e da capacidade de tampão de saliva dos doentes DC aquando do diagnóstico foram comparadas com os doentes DC que receberam uma dieta sem glúten (DGF) e crianças saudáveis.	Foram estudados três grupos prospectivamente: 30 doentes DC recentemente diagnosticados, 30 doentes DC tratados com DGF e um grupo de 30 pessoas saudáveis no grupo controlo	Avaliação da experiência de caries foi realizada com o índice CPOD. O índice de placa de Loe e Silness foi utilizado para avaliar a espessura da placa dos dentes A análise da saliva foi efetuada com base nos procedimentos normalizados de bio dosagem e de placa de maturidade utilizados para determinar os conjuntos de <i>S.Mutans</i> e <i>Lactobacilos</i> em saliva por meios de cultura seletiva.	Os DED foram encontrados em (66%) das crianças com DC. Verificou-se uma diferença significativa no índice de placas, os valores mais elevados do índice foram encontrados no grupo celíaco diagnosticado não tratado. Não houve diferenças significativas entre os grupos na quantidade de <i>S.mutans</i> na saliva, bem como pH, relacionadas com a capacidade de tampão, mas foi encontrada uma correlação entre o CPOD e o <i>Lactobacilos</i> . Foi encontrada uma correlação entre os hábitos de escovar e CPOD.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Ennio Bramanti et al. (2014)	Investigar lesões orais de tecidos duros e moles em potenciais crianças celíacas em relação a controlos saudáveis.	Foi examinada uma amostra total de 125 crianças: 50 doentes celíacos verificados no grupo A, 21 potenciais doentes celíacos pertenciam ao grupo B e 54 saudáveis do grupo C.	Os DED foram registados de acordo com a classificação da categoria I- IV da Aine. A avaliação do EAR incluía lesões observadas clinicamente pelo experimentador e lesões ulcerativas recorrentes detetadas por pais ou por os doentes, ou comunicadas em registos clínicos de carácter clínico do EAR. Para avaliar o DM, usámos tabelas de erupção convencionais para a população caucasiana.	(67%) dos doentes do grupo A e B apresentavam DED. Grau I; (62,5%) e (50%) Grau II;(21,17%), e (50%) dos grupos A e B, respetivamente. A EAR foi encontrada em (52%) do grupo A, (66,7%) do grupo B e (7,4%) do grupo C. A língua ardente foi registada em (14%) do grupo A, (9,5%) do grupo B e (5,5%) do grupo C. A glossite atrófica foi observada em (14%) do grupo A, (23,8%) do grupo B, (1,85%) do grupo C. A queilite angular foi registada (6%) no grupo A, (9,5%) no grupo B e (3,7%) no grupo C. A erupção dentária clínica (ED) tardia foi observada em (38%) do grupo A com um atraso médio de 1,4 anos e em (42,8%) do grupo B com um atraso médio de 1,7 anos.
Kenan Cantekin et al. (2015)	Determinar a presença e distribuição de DED, EAR e cárie dentária em crianças com DC e comparar os resultados com um GC saudável.	25 doentes com DC de 4 a 16 anos, 25 pessoas saudáveis no grupo controlo. Tanto o grupo de doentes celíacos quanto o grupo de controlo foram examinados pelo mesmo investigador.	Avaliação da experiência do caries foi realizada com o índice CPOD. A avaliação do EAR incluía lesões observadas clinicamente. A avaliação dos DED foi feita por presença ou ausência sem critérios definidos.	Os valores médios do CPOD (dentição definitiva) para o grupo DC e controlo apresentam diferença significativa. DEDs foram observados em (48%) do grupo DC e (16%) do controlo, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. EAR foi detetada em (44%) do grupo DC, enquanto nenhum RAS foi detetado no grupo controlo.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Fabrício Kitazono de Carvalho et al. (2015)	O objetivo deste estudo foi avaliar as manifestações orais da DC, a composição química do esmalte dentário e a ocorrência de DC em crianças com DED.	52 crianças com DC e 52 controlos foram examinadas para DED, (EAR), CPOD e parâmetros salivares. Além disso, 10 molares de esmalte primário esfoliados de cada grupo foram analisados. Outra amostra de 50 crianças assintomáticas, de 2 a 12 anos, com DED foi incluída para investigar a ocorrência de CD.	Os DED foram registados de acordo com a classificação da categoria I- IV da Aine. Avaliação da experiência do caries foi realizada com o índice CPOD. A presença de EAR no momento da avaliação clínica foi registada, também a história do EAR foi coletada durante a anamnese. Avaliação da composição química do esmalte dentário com base na espectroscopia de raios X dispersiva de energia e espectroscopia de infravermelho de transformada de Fourier.	EAR em 40,38% no grupo DC e 17,31% no grupo GC, diferença estatisticamente significativa. Quanto à análise dos parâmetros salivares, baixo fluxo salivar foi observado em 36% do grupo DC e 10% do grupo GC, havendo diferença significativa entre os grupos. O grupo DC tinha DED em 61,54% dos casos, grau I 44,24%, grau II em 15,38%, apenas 21,15% dos GC tinham DED, associação estatisticamente significativa entre a especificidade das DED e DC. Uma relação Ca/P significativamente menor foi observada no esmalte dentário primário no grupo DC.
Livia Cigic et al. (2016)	Investigar a prevalência de DC, testes sorológicos positivos para triagem de DC e a presença de HLA-DQ em doentes com língua geográfica.	O grupo experimental foi constituído por 60 doentes diagnosticados com LG enquanto o grupo controlo foi constituído por 60 indivíduos saudáveis sem lesões orais.	O diagnóstico de LG foi determinado pela presença de uma ou mais manchas eritematosas na superfície dorsal ou nas bordas laterais da língua. Durante a anamnese, os doentes foram questionados sobre tabagismo, psoríase, diabetes melitos, sobre a existência de sintomas gastrointestinais. Nenhum dos doentes havia sido previamente diagnosticado com DC. biópsia duodenal foi realizada se o teste sorológico foi positivo.	Houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo LG e o GC na presença de sintomas gastrointestinais. 15% dos doentes LG tiveram diagnóstico confirmado de doença celíaca, enquanto nenhum controlo foi confirmado como portador de DC. As concentrações dos anticorpos selecionados foram significativamente maiores no grupo LG do que no GC. Obteve-se alto grau de correlações estatisticamente significativas entre presença/ausência de língua geográfica (diagnóstico) e variáveis preditores selecionadas.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Alexandra Mussolino de Queiroz et al. (2017)	Avaliar o fenótipo DED em doentes com DC com base em quando eles foram introduzidos em DGF.	Um único grupo de 45 doentes em acompanhamento para DC foi incluído no estudo. A fluorose dentária foi excluída pelo fenótipo DED.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). Ambos DED específicos e inespecíficos foram registados. Apenas os dentes permanentes foram avaliados.	55,6% DED, 92% dos defeitos eram específicos. Uma forte associação foi observada para DED molares. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade de introdução da dieta sem glúten e a gravidade dos DED de acordo com a classificação de Aine. O teste de correlação entre a idade de introdução do GFD e o número de dentes afetados por DED foi fraco.
Massimo Amato et al. (2017)	Avaliar as condições patológicas do sistema estomatognático observadas em doentes celíacos com DGF.	49 doentes com DC e 51 voluntários saudáveis no GC, acima de 18 anos foram incluídos no estudo. Todos os doentes com DC deveriam estar em dieta sem glúten por pelo menos um ano e eram anti transglutaminase IgA negativos no momento do exame.	A cor, o tipo e a localização dos defeitos do esmalte dentário foram registados e classificados de acordo com Aine I – IV. A presença de EAR no momento da avaliação clínica foi registada, também a história do EAR foi coletada durante a anamnese. O índice de desgaste de Smith e Knight foi adotado para classificação.	EAR foi relatada em (53,0%) doentes com DC e (25,5%) do GC. 24 doentes com DC relataram recorrência de EAR antes do diagnóstico de DC, enquanto apenas dois doentes tiveram dois episódios de aftas dentro de um ano após o diagnóstico. DED foram relatados em (14,3%) do grupo DC e em 0 do GC, (60%) grau 1, (40%) grau 2. Durante o exame odontológico, verificamos que (18,3%) dos doentes com DC e (5,9%) do GC apresentavam desgaste dentário inespecífico.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Izabela Taiatella Siqueira Alves Cruz et al. (2018)	Avaliar as manifestações dentais e orais em doentes com doença celíaca	A amostra foi composta por 40 doentes com DC e 40 no GC. Os critérios de exclusão foram participantes com fluorose, uso de ortodontia fixa e DED associada a outras doenças sistêmicas.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). Ambos DED específicos e inespecíficos foram registados. Avaliação da experiência do caries foi realizada com o índice CPOD. A xerostomia subjetiva foi avaliada por meio de questionamentos. História de úlceras aftosas recorrentes e boca seca foi obtida através da anamnese. amostras de saliva foram obtidas pelo método de coleta de saliva não estimulada e estimulada.	Houve uma associação significativa entre DC e DED. Maior incidência de DED foi observada em doentes com DC clássica (46,6%), (33,3%) indivíduos com tipo não clássico ou assintomático. Os doentes com DC apresentam valores médios de fluxo salivar normal não estimulado e estimulado, porém, têm 9,15 vezes mais chances de relatar boca seca do que o grupo controlo. Nenhuma diferença foi encontrada para o relato de úlceras aftosas recorrentes e experiências de cárie entre os dois grupos.
Michail Zoumpoulakis et al. (2019)	Avaliar a prevalência de manifestações orais e explorar se o exame oral pode ser usado como ferramenta de triagem diagnóstica para formas atípicas ou assintomáticas.	O grupo DC consistiu de 45 doentes com idade média de 9,96 anos. O GC foi composto por 45 pessoas saudáveis com idade média de 10,3 anos, todos os doentes foram classificados em três categorias de DC (clássica, atípica, assintomática).	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). A validação da experiência de cárie foi feita com o índice CPOD. A avaliação do (glossite atrófica inespecífica, EAR, língua geográfica e glossite romboide mediana) incluiu aquelas observadas clinicamente.	A diferença é estatisticamente significativa para a prevalência de DED entre os grupos, DED sistêmico em ambos os grupos; Grau I em (51,5%), Grau II em (39,2%), Grau IV em (7,1%). Houve uma correlação estatisticamente significativa entre a gravidade do DED sistêmico e a forma do DC, bem como para a prevalência de EAR (40%) no grupo DC. Para outras lesões de tecidos, a diferença com não foi estatisticamente significativa.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Viviana Marisa Pereira Macho et al. (2020)	Avaliar a simetria dos defeitos do esmalte em criança com DC compará-la com controlos saudáveis.	A amostra incluiu 80 crianças com DC e 80 no GC, com idades entre 6 e 18 anos.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV).	DED foram encontrados em 55% dos doentes com doença celíaca e 27,5% no GC. O grau I da classificação de Aine foi o mais alto encontrado em ambos os grupos, porém foi maior no grupo DC, não só na dentição permanente, mas também nas duas dentições com diferença estatisticamente significativa, o grau II foi encontrado apenas no grupo DC. Os DED na doença celíaca foram observados como simétricos e os dentes mais afetados foram os primeiros molares permanentes e incisivos permanentes.
Songül Yilmaz et al. (2020)	Estudar a frequência de deficiência hemática e DC em crianças com EAR.	O grupo de estudo incluiu 108 crianças com DC/EAR e 57 crianças saudáveis no GC que foram avaliadas quanto a anormalidades hematológicas na avaliação de rotina.	Os registos médicos dos doentes diagnosticados com EAR foram examinados quanto à presença de deficiências hemáticas (hemoglobina, volume corpuscular médio, ferritina, vitamina B12, ácido fólico) e DC. Os exames laboratoriais incluíram hemograma completo, proteína C-reac, ferritina sérica, vitamina B12, folato, IgA total e transglutaminase tecidual IgA. Também. A história do EAR familiar foi coletada durante a anamnese.	A frequência de história familiar de EAR foi significativamente maior no grupo DC/EAR do que no GC 34,2% vs 7%, respetivamente. Uma anormalidade hematológica (anemia em particular) foi detetada em 32,4% do grupo EAR e 10,5% do GC. Os (2,7%) dos doentes com EAR foram diagnosticados com CD, 6 meses após o início da DGF, os pais de crianças com DC relataram uma redução significativa na frequência de EAR. A incidência de pelo menos uma anormalidade hematológica, foi significativamente maior no grupo DC/EAR do que no GC.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Najlaa M. Alamoudi et al. (2020)	Avaliar a prevalência de MD em doentes com DC e testar possíveis preditores.	208 participantes (104 crianças com DC e 104 no GC) foram incorporando. A média de idade para doentes com DC foi de $10,67 \pm 2,40$ anos e $10,69 \pm 2,37$ anos para GC.	Uma OPT e um exame oral abrangente foram realizados para cada participante. A (ID) foi medida de acordo com o método de Demirjian e a MD foi calculada subtraindo-se a idade cronológica do ID. A análise estatística foi realizada para comparar a MD entre os doentes com CD e o GC, e uma análise multivariada foi usada para procurar preditores de MD tardio.	Doentes com DC apresentaram maior prevalência de MD tardio do que os controlos (62,5% vs 3%). Eles também tiveram um atraso maior na MD do que os GC. ($7,94 \pm 10,94$ vs. $6,99 \pm 8,77$). Uma análise multivariada identificou a idade entre 6 e 7 anos como o único preditor para MD. Crianças na faixa etária mais jovem (6-7 anos) tiveram uma MD significativamente avançada de $16,21 \pm 2,58$ meses, em comparação com crianças de 11-14 anos.
Farah A. Alsadat et al. (2021)	Comparar as manifestações orais de crianças com DC com GC saudáveis na Arábia Saudita.	208 participantes (104 doentes com DC e 104 no GC) foram incluídos. A média de idade para doentes com DC foi de $10,67 \pm 2,39$ anos e $10,69 \pm 2,36$ para GC.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). A validação da experiência de cárie foi feita com o índice CPOD. A presença de EAR no momento da avaliação clínica foi registada, também a história do EAR foi coletada durante a anamnese. As consequências orais de estágios avançados de cárie não tratada foram medidas usando o Índice de (PUFA). A má oclusão foi avaliada pelo índice (DAI).	As crianças com DC apresentaram mais EAR do que GC (42,3% vs. 15,4%) e mais DED do que GC (70,2% vs. 34,6%). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre casos de DC e controlos na frequência de má oclusão. Crianças com DC, dentição decídua, menor CPOD que no GC, na dentição permanente, maior CPOD para o grupo DC que no GC. Quanto aos PUFA, na dentição decídua DC menor que no GC, na dentição permanente maior na DC que no GC.

RESULTADOS

Autor (ano)	Objetivo	Amostra de estudo	critérios utilizados para avaliação	Resultados
Anam Ahmed al. (2021)	O objetivo do presente estudo foi avaliar as manifestações dentárias e orais em doentes asiáticos com DC.	118 doentes com DC confirmada por biópsia e 40 no GC. Todos os 118 doentes com DC tinham dentição permanente.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). Todos os doentes foram submetidos a avaliação clínica e oral por meio de anamnese.	(94,1%) grupo DC apresentou uma ou mais manifestações orais da DC. DED observado em 66,9% no grupo DC em comparação com GC (20%), DED específico/bilateralmente simétrico foi significativamente maior em doentes com DC. EAR significativamente maiores em doentes com DC. Aproximadamente (68,6%) do grupo DC relataram sensação de boca seca, significativamente maior do que os controlos.
Jason Liu al. (2022)	Investigar se as glândulas salivares, como um componente do sistema imunológico da mucosa, estão envolvidas na DC, levando a disfunções das glândulas salivares e manifestações orais associadas.	20 doentes com DC com idade de 49,2 anos e 20 controlos saudáveis. Todos acima de 18 anos.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). Todos os participantes foram submetidos a anamnese sobre saúde bucal e geral. Os níveis de <i>S.mutans</i> e <i>lactobacilos</i> na saliva finais foram determinados usando os kits Dentocult SM Strip e Dentocult LB Strip.	A xerostomia foi o sintoma mais relatado pelos doentes (60%). Além disso, números estatisticamente significativos relataram história de EAR (85%). (40%) tinham perceção de sabor prejudicada e alterada. Os doentes com DC apresentaram taxas significativamente maiores de fluxo de saliva total da parótida não estimulada e estimulada e taxas de mastigação do que GC.

RESULTADO – Tabela 2 - Prevalência Defeitos de esmalte dentário (DED)

Autores (ano)	Número das amostras		Resultados	
	DC	GC	DC	GC
Sibel Acar et al. (2012)	35	35	40%	0%
Matteo Erriu et al. (2013)	44	//	38,6%	//
Lucia Trotta et al. (2013)	54	//	85,2%	//
Eyal Shteyer et al. (2013)	60	30	66%	30%
Ennio Bramanti et al. (2014)	71	54	67%	0%
Kenan Cantekin et al. (2015)	25	25	48%	16%
Fabício Kitazono de Carvalho et al. (2015)	52	52	61,54%	21,15%
Alexandra Mussolino de Queiroz et al. (2017)	45	//	55,6%	//
Massimo Amato et al. (2017)	49	51	14,3%	0%
Izabela Taiatella Siqueira Alves Cruz et al. (2018)	40	40	46,6%	4,7%
Michail Zoumpoulakis et al. (2019)	45	45	64,4%	24,46%
Viviana Marisa Pereira Macho et al. (2020)	80	80	55%	27,5%
Farah A. Alsadat et al. (2021)	104	104	70,2%	34,6%
Anam Ahmed et al. (2021)	118	40	66,9%	20%

RESULTADO – Tabela 3 - Prevalência Defeitos de esmalte dentário, grau no grupo CD

Autores (ano)	Resultados			
	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Sibel Acar et al. (2012)	85,7%	14,3%	//	//
Lucia Trotta et al. (2013)	33,3%	29,6%	14,8%	7,4%
Ennio Bramanti et al. (2014)	56,25%	39,5%	8,33%	//
Fabício Kitazono de Carvalho et al. (2015)	44,24%	15,38%	1,92%	1,92%
Alexandra Mussolino de Queiroz et al. (2017)	44,4%	42,2%	11,1%	2,4%
Massimo Amato et al. (2017)	60%	40%	0%	0%
Izabela Taiatella Siqueira Alves Cruz et al. (2018)	65%	33,3%	0%	1,7%
Michail Zoumpoulakis et al. (2019)	51,5%	39,2%	0%	7,1%
Viviana Marisa Pereira Macho et al. (2020)	53,8%	12,5%	//	//
Anam Ahmed et al. (2021)	50,8%	22%	2,5%	4,2%

RESULTADO – Tabela 4 - Prevalência da Estomatite aftosa recorrente (EAR)

Autores (ano)	Número das amostras		Resultados	
	DC	GC	DC	GC
Sibel Acar et al. (2012)	35	35	37,1%	11,4%
Matteo Erriu et al. (2013)	44	//	18,2%	//
Ennio Bramanti et al. (2014)	71	54	56,4%	7,4%
Kenan Cantekin et al. (2015)	25	25	44%	0%
Fabício Kitazono de Carvalho et al. (2015)	52	52	40,38%	17,31%
Massimo Amato et al. (2017)	49	51	53,0%	25,5%
Michail Zoumpoulakis et al. (2019)	45	45	40,0%	4,4%
Songül Yılmaz et al. (2020)	108	57	34,2%	7%
Farah A. Alsadat et al. (2021)	104	104	42,3%	15,4%
Anam Ahmed et al. (2021)	118	40	37,3%	12,5%
Jason Liu at al. (2022)	20	20	85%	35%

DISCUSSÃO

A prevalência da doença celíaca demonstrou ser significativamente diferente entre os hemisférios ocidental e oriental. Atualmente, o hemisfério ocidental apresenta prevalência da doença de 1%, enquanto os países asiáticos apresentam prevalência relativamente baixa. (5,6,7)

No estudo realizado por P. Magalhães Ramalho et al. (1990) (8), observou pela primeira vez a incidência da doença em Portugal entre 1979 - 1983, a partir de 360 casos referenciados, encontrou uma evidente predominância feminina (35,1/100.000 ou 1/2.852 contra 15/100.000 ou 1/4.651), e uma incidência da doença calculada em (27,4/100.000, ou mesmo 1/3.648), se contarmos apenas o sexo feminino, o número sobe para (35,1/100.000 ou 1/2.825), diminuindo no masculino para (21,5/100.000, ou 1/4.651). (8)

Fabrizio Kitazono de Carvalho et al. (2015) (7), em um estudo sobre a prevalência das manifestações orais da DC no Brasil, observou uma prevalência feminina de (65,38%), está de acordo com dados epidemiológicos anteriores que indicam uma proporção média de mulheres para homens de 2:1 na prevalência dessa condição. (7)

Alessandro Nota et al. (2020) (9), De acordo com o relatório anual do Parlamento sobre a doença celíaca, havia 198.427 doentes celíacos na Itália no final de 2016, em vez dos 600.000 estimados. As mulheres celíacas (138.902 em 2016) eram mais que o dobro do número de homens (59.525). (9)

Dependendo da forma de doença, as manifestações clínicas da DC podem variar.

Com base no simples reconhecimento de sintomas característicos, a DC clássica é tipicamente diagnosticada em adultos jovens. Por outro lado, as formas atípicas podem, em alguns casos, ser difíceis de detectar, dificultando o diagnóstico precoce. (6)

O conhecimento das complicações do diagnóstico tardio da doença celíaca torna necessário estabelecer orientações que permitam ao médico suspeitar precocemente da doença, mesmo no caso de formas atípicas. (6)

Muitos estudos têm apoiado a ocorrência comum de lesões orais ligada tanto a tecidos mineralizados quanto a tecidos moles em doentes com DC, particularmente em crianças e adultos. (10)

Por esta razão, os sintomas orais e extraintestinais têm recentemente assumido um importante papel no despertar da suspeita de DC. (6)

Defeitos do esmalte dentário, estomatite aftosa recorrente, xerostomia, atraso na maturação dentária foram considerados manifestações principais clinicamente relevantes da doença celíaca.

Língua geográfica, queilite angular, glossite atrófica, líquen plano são consideradas manifestações secundárias da doença.

1. Manifestações principais

1.1. Defeitos do esmalte dentário (DED)

DED pode ocorrer tanto durante a formação quanto na maturação do esmalte.

A formação primária (decídua) do esmalte dentário é completada durante o primeiro ano de vida; portanto, deficiências nutricionais durante o período neonatal podem causar DED na dentição decídua. (11,12)

Assim, o diagnóstico precoce de DC em uma idade jovem e o estabelecimento de uma dieta isenta de glúten (GFD) podem prevenir o desenvolvimento de DED em dentes permanentes. (12)

A etiopatogenia do DED é multifatorial, incluindo doenças traumáticas locais, sistêmicas e autoimunes, deficiências nutricionais e fatores genéticos. (11)

Até o momento, a patogênese dos defeitos do esmalte na DC não foi claramente elucidada. A hipótese mais credível é, que a lesão, seja o resultado de mineralização diminuída provocada por uma má absorção de cálcio, ácido fólico e vitamina D. (5,7,13,14,15,16,17)

Outra possibilidade é que a autoimunidade, ou seja, a ação de antígenos leucocitários humanos (HLA-DQ-2/8 e HLA-DR3) nos órgãos de esmalte, possa ser a causa de problemas amelogénicos nos dentes de doentes com DC. (13,14,16)

A DED em dentes permanentes é frequentemente bilateral, simétrica, sendo mais comum nos incisivos centrais, superiores e inferiores, caninos e pré-molares.

Conforme descrito por Paolo Bucci et al. (2006) (18), em um dos primeiros estudos sobre as manifestações orais da doença celíaca, deve-se levar em consideração que os incisivos e molares são os primeiros dentes a sofrer calcificação e que a calcificação dos molares se inicia ao nascimento.

Aine (Aine, 1986 *apud* Paolo Bucci et al. (2006)) (18) observou que doentes celíacos apresentavam defeitos de esmalte graus I a IV, independentemente da sintomatologia da doença, (I=descolorações de esmalte/Hipo mineralização, II=defeitos secundários/hipoplasia, III=defeitos característicos evidentes/descoloração e IV=defeitos

secundários graves/forma alterada), embora um grupo assintomático apresentasse defeitos inespecíficos de grau I/III no esmalte.

Conforme relatado posteriormente por Massimo Amato et al. (2013) (13), o haplótipo HLA-DR3 também pode estar associado os efeitos do esmalte dentário, na população em geral. Os linfócitos T podem ter um papel no ataque ao esmalte. Outra explicação para o fato de nem todos os doentes com doença celíaca apresentarem hipoplasia do esmalte é que o fenótipo DR5-DR7 foi associado à proteção contra lesões ao esmalte. Outros fatores síndromicos, como desnutrição e queda nas concentrações de vitamina D e A, provavelmente estão envolvidos na DED na DC, assim como em outras doenças que levam à desnutrição. (13)

Foi relatada uma diferença estrutural entre DED observada em doentes com DC e outros indivíduos, demonstrando que doentes com DC apresentam níveis reduzidos de mineralização do esmalte, prismas mais curtos e um menor teor de substância interprismática, que também é distribuída de forma assimétrica do que em indivíduos do grupo de controlo. (13)

Foi avaliada por Fabrício Kitazono de Carvalho et al. (2015) (7), a possibilidade de crianças com DC apresentarem diferenças na composição do esmalte dentário, mesmo na ausência de defeitos clinicamente detetáveis.

Para os elementos químicos examinados separadamente (O, P e Ca), não houve diferença significativa entre os dois grupos. No entanto, a relação entre Ca/P foi significativamente menor nos dentes das crianças com DC. A diminuição da relação Ca/P pode ser explicada pela incorporação de carbonato na composição estrutural do tecido, aumentando a sua solubilidade, segundo a estequiometria da hidroxiapatita, principal componente do esmalte dentário. (7,13,14)

Foram observadas por Alexandra Mussolino de Queiroz et al. (2017) (14), as associações positivas entre a idade de introdução do GFD e o padrão DED, em que indivíduos diagnosticados posteriormente teriam mais DED, nenhuma associação foi encontrada entre a introdução do GFD no modelo DED. Se a introdução de GFD não estiver relacionada aos DED, é possível que a natureza da associação entre DED e DC seja por meio de um terreno genético comum. (14)

Uma diferença significativa na manifestação foi observada em relação ao grupo controle em todos os artigos do estudo atual que examinou a presença de DED em pacientes com CD.

Com base nos artigos listados na Tabela 2, a prevalência de DED no grupo CD foi em média de 55,67%, em relação a 16,22% no GC. (5,6,7,10,11,12,13,14,15,16,17,19,20,21)

Os defeitos mais observados, como os estudos na Tabela 3 mostram, são bilaterais, simétricos, mais frequentes em incisivos, cúspides de primeiros molares e caninos e pré-molares, grau I em 54,5%, grau II em 28,8% da média do grupo DC, enquanto graus III e IV são observados com percentual reduzido, 4,83% e 3,53%. (5,7,11,13,14,15,16,17,19,21)

Surpreendentemente, em cinco artigos selecionados o DED no GC foi maior do que o esperado, o que pode indicar uma anomalia. (7,12,17,20,21)

A Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição emitiu uma diretriz de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da DC em crianças, na qual os defeitos do esmalte dentário foram especificados como um sintoma da doença celíaca.

Esta diretriz recomenda urgentemente o encaminhamento do paciente a um médico especialista quando defeitos de esmalte dentário são observados, porque os doentes afetados são considerados "em risco." (5)

A identificação e o conhecimento dessa particularidade podem ser obtidos a partir de um papel importante para o Médico dentista e pelo encaminhamento do paciente para realização de exames específicos para o diagnóstico da doença. (15)

1.2. Estomatite aftosa recorrente (EAR)

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma doença fácil de encontrar na mucosa oral, caracteriza-se por uma ou mais úlceras discretas, e dolorosas nas mucosas que reaparecem com intervalos de alguns dias até alguns mês.

A etiologia da EAR é idiopática, mas geralmente está relacionada com a deficiências de ferro, folato e vitamina B12, stresse, alergias, traumas, desequilíbrios hormonais e infecções. (7,10,17,18,19,22)

A EAR foi a outra manifestação oral mais comum em nosso estudo.

A frequência de EAR parece variar de estudo para estudo, em relação à idade dos doentes, área geográfica e fatores ambientais. (6)

Através da história clínica e exame clínico da cavidade oral, foi examinada nos artigos a presença de EAR. (6,7,10,11,12,13,17,18,19,22,23)

Conforme relatado por Ennio Bramanti et al. (2013) (5), as lesões dos tecidos moles orais foram observadas em mais doentes com DC "atípica" e "silenciosa" (54%).

A avaliação dos tecidos moles revelou lesões da mucosa e da pele encontradas em aproximadamente 76,2% dos potenciais doentes celíacos e 62% das crianças celíacas confirmadas, versus 12,96% do GC. (5)

Já em um dos primeiros estudos realizados por Paolo Bucci et al. (2006) (18), observou-se que com uma dieta isenta de glúten, os 31,5% dos doentes DC com EAR deixou de ter doença oral e 6,5% tiveram uma melhoria acentuada.

Conforme relatado posteriormente por Kenan Cantekin et al. (2015) (10), confirmaram que doentes com DC, principalmente antes de iniciar uma dieta sem glúten, apresentam maior prevalência de EAR (44%) do que o grupo controlo saudável (0%).

Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos DC e GC.

Massimo Amato et al. (2017) (13), relata uma maior prevalência de EAR (53%) no grupo DC, além disso, o estudo demonstrou que a reexposição ao glúten determinou a recorrência de EAR, bem como aumento do nível de anticorpos e lesões intestinais.

Posteriormente, Anam Ahmed et Al. (2021) (11), observaram que 44,4% e 34,1% dos doentes com DC sem tratamento e doentes com dieta sem glúten, respetivamente, relataram EAR. (11,17)

Nesse sentido, tem sido sugerido que a adesão a uma dieta sem glúten leva a uma microbiota oral que favorece a saúde da gengiva. Além disso, doentes com DC que não seguem uma dieta rigorosa sem glúten demonstraram apresentar mais inflamação sistémica, que pode estar relacionada com a inflamação gengival. (17,22)

Como já mencionado, a causa da EAR não é bem compreendida; no entanto, vários fatores têm sido sugeridos, incluindo uma predisposição genética, distúrbios imunológicos e deficiências hematológicas. Uma história familiar positiva de EAR foi relatada, portanto, esse achado apoia o papel proposto de fatores genéticos na EAR.

A relação entre deficiências em oxido ferroso, folato, vitamina B12 e EAR, permanece controversa. (23)

Conforme afirmado por Songül Yılmaz et al. (2020) (23), em estudos com adultos, 56,2% dos doentes com DC/EAR apresentaram pelo menos uma anormalidade hematológica.

Essas anormalidades também foram significativamente mais frequentes no grupo DC/EAR do que em crianças saudáveis. Embora o mecanismo não seja claro, acredita-se que a anemia cause fornecimento insuficiente de oxigênio às células da mucosa oral com renovação muito rápida.

Estes achados sugerem que fatores genéticos e hematológicos, particularmente anemia por deficiência de ferro, podem desempenhar um papel no desenvolvimento de EAR em crianças. (23)

No presente estudo a totalidade dos artigos que analisam a presença da EAR nos doentes com DC observam uma ocorrência significativa da EAR relativamente ao grupo controlo. Com base nos artigos listados na Tabela 4, a prevalência de EAR no grupo DC é em média maior que 40%, em relação a uma percentagem média menor que 15% no grupo GC. (5,6,7,10,11,12,13,17,19,22,23)

A EAR é conhecida por ser o primeiro sinal de algumas doenças sistémicas, como a doença celíaca.

Embora os achados gastrointestinais sejam a apresentação mais comum e bem conhecida da DC, aproximadamente metade dos doentes com DC não apresenta inicialmente nenhum sintoma gastrointestinal. (23)

Portanto, aumentar a consciencialização entre os profissionais da medicina dentária é especialmente importante para que o encaminhamento precoce seja feito quando a suspeita de DC for levantada.

1.3. Alteração salivares

A degradação do glúten por micro-organismos que fazem parte da cavidade oral pode ser particularmente importante. Apesar da curta duração do glúten na cavidade bucal, a saliva contém significativamente mais micróbios e uma variedade maior de espécies do que aquelas que vivem no estômago e no duodeno. (24)

Na Tian et al. (2017) (24), levantam a hipótese de que a DC é um distúrbio digestivo causado por deficiências enzimáticas. Os resultados do teste salivar mostram degradação bacteriana aumentada e prejudicial do glúten na DC, indicando que o processamento enzimático pode desempenhar um papel de apoio na patogénese da DC.

Apesar da curta duração do glúten na cavidade bucal, a saliva contém muito mais organismos microscópicos e uma variedade maior de espécies do que aquelas que vivem no estômago e no duodeno. (24)

Dadas as taxas relativamente baixas de degradação do substrato do glúten observados na saliva, é fácil inferir que a microbiota endógena oral seria incapaz de digerir completamente os alimentos que contêm substrato glicêmico. (24)

A digestão parcial pode ser altamente relevante, em termos de como o glúten é apresentado no final do trato gastrointestinal. Os resultados mostram que as espécies bacterianas foram significativamente maiores na DC e que podem ter contribuído para o aumento da degradação do glúten na DC, são espécies de *Lactobacilos*. (24)

Existem estudos com resultados conflitantes sobre a presença bacteriana na saliva.

Sibel Acar et al. (2012) (19), relataram que os parâmetros salivares, incluindo taxa de fluxo salivar, capacidade tampão, e pH da placa, foram semelhantes em ambos os grupos.

No entanto, o nível de microflora é cariogênica, *Streptococcus mutans salivares* e *Lactobacilos* foram significativamente menores em doentes com DC do que no grupo saudável. (19)

Eyal Shteyer et al. (2013) (20), não encontram diferenças significativas entre os grupos na quantidade de *S. mutans* na saliva, bem como no pH, relacionado à capacidade do tampão, mas há correlação entre o CPOD e os *Lactobacilos*. (20)

Jason Liu et al. (2022) (22), sugerem que as glândulas salivares menores estão envolvidas na DC.

Assim, a análise imuno-histoquímica revelou inflamação mais extensa e infiltração linfocítica mais focal nas glândulas salivares de doentes com DC do que em indivíduos saudáveis.

Atrofia acinar, fibrose e inflamação sistêmica difusa também foram observadas nas glândulas salivares menores de doentes com DC, indicando a presença de processos inflamatórios imunomediados precoces e extensos no tecido da glândula salivar. Os achados de alterações estruturais e inflamatórias em glândulas salivares menores também sugerem que a mucosa oral subjacente pode ser afetada por uma reação inflamatória que pode ser desencadeada por quantidades mínimas do glúten ou seus derivados. (22)

As glândulas salivares maiores não parecem ser afetadas por alterações inflamatórias, ou pelo menos não a ponto de afetar a sua função. (22)

Assim, as taxas de fluxo de saliva total não estimulada e estimulada pela mastigação foram significativamente maiores em doentes com DC do que em controlos saudáveis.

Apesar dos achados de fluxos normais (e elevados) salivares, a xerostomia foi um sintoma prevalente (65%) dos doentes com DC. (22)

Ainda, é possível que alterações no estado inflamatório do tecido da glândula salivar afetem o parênquima, prejudicando a secreção de proteínas salivares lubrificantes e protetoras como as mucinas, que são mais afetadas nas glândulas salivares menores na CD. Isso pode resultar em défices sensoriais na mucosa oral, como observado em outras condições autoimunes inflamatórias. (22)

Em relação à sensação de boca seca, Izabela Taiatella Siqueira Alves Cruz et al. (2018) (16), e, Anam Ahmed et al. (2021) (11), afirmam que os pacientes com DC eram 9,2 vezes mais propensos a ter boca seca do que os controle, e o fluxo salivar diminuiu 36% entre os doentes com DC; a xerostomia pode estar relacionada não apenas ao fluxo salivar, mas também ao conteúdo orgânico e inorgânico da saliva. (5,7,11,16)

No presente estudo baseado nos artigos listados na Tabela 5, a prevalência média de fluxo salivar anormal, com sensação de diminuição no grupo DC é maior do 55%, em comparação com o GC que tem prevalência média inferior a 15%. (5,7,11,16,19,22)

Autores (ano)	Número das amostras		Resultados	
	DC	GC	DC	GC
Sibel Acar et al. (2012)	35	35	65,7%	45,7%
Ennio Bramanti et al. (2014)	71	54	24,5%	5,5%
Fabício Kitazono de Carvalho et al. (2015)	52	52	36%	10%
Izabela Taiatella Siqueira Alves Cruz et al. (2018)	40	40	86,7%	13,3%
Anam Ahmed et al. (2021)	118	40	68,6%	7,5%
Jason Liu at al. (2022)	20	20	65%	0%

Tabela 5 - Prevalência de alterações salivares

1.4. Prevalência do atraso na maturação dentária (MD)

A presença de MD tardia em crianças é um fator importante que o dentista pediátrico deve levar em consideração. É considerado um fator clínico chave que deve ser examinado para identificar crianças com DC, além da presença de sintomas gastrointestinais, contribuindo para tomada de decisão em casos suspeitos. (25)

A idade dentária (ID) pode ser avaliada tanto clinicamente, quanto por meio da enumeração dos dentes erupcionados e radiograficamente, que foi a abordagem do presente estudo. (5,25)

As erupções dentárias (ED) podem depender de vários fatores, como o espaço existente nas arcadas dentárias, extração precoce de dentes decíduos causando rarefação óssea. As vantagens relatadas do método radiográfico são que ele depende exclusivamente do desenvolvimento dentário (MD), independentemente de fatores locais ou ambientais. (25)

Ennio Bramanti et al. (2014) (17), em um estudo, observou ED atrasada em 38% dos doentes com DC com um valor médio de 1,4 anos de atraso e em 42,8% dos potenciais doentes celíacos com uma média de 1,7 anos de atraso. Entre os GC, 11,1% tiveram um atraso na ED que não foi clinicamente significativa porque foi inferior a um ano em média. (5)

Najlaa M. Alamoudi et al. (2020) (25), encontraram MD tardio em 62,5% das crianças do grupo DC e 3% das crianças do grupo GC.

A prevalência de ID atrasada foi semelhante no presente estudo aos resultados desses dois estudos, utilizando uma metodologia semelhante de avaliação radiográfica. (25)

Além disso, uma maior prevalência de MD tardia foi relatada em doentes com DC em comparação com GC, e isso foi visto como uma manifestação oral da DC. O atraso da ID na DC pode estar relacionado à desnutrição e absorção inadequada de nutrientes ou vitaminas necessárias ao desenvolvimento interno, bem como à desaceleração do crescimento. (6,17)

O presente estudo encontrou MD tardio médio de aproximadamente 8 meses no grupo DC e MD avançado médio de 7 meses no GC. (25)

Nos estudos, uma diferença de aproximadamente 3 meses foi considerada normal, e a maturidade dentária atrasada ou avançada está dentro da faixa padrão de 12 meses, conforme amplamente definido na literatura. (5,25)

De facto, encontramos que crianças com DC eram mais propensas a ter MD tardio do que controlos saudáveis.

No entanto, relatou uma variação na ID entre crianças com DC em uma dieta sem glúten, o que pode explicar o efeito de uma dieta sem glúten na reversão das manifestações dentárias da DC. Os GC, ao contrário, mostraram MD mais avançado, consistente com um estudo que relatou MD avançado em uma população saudável. (25)

Maior orçamento familiar e maior escolaridade materna têm sido fatores preventivos para MD tardio, o que pode ser produto de um suprimento nutricional presumivelmente mais rico e de maior padrão de atendimento odontológico.

O reconhecimento e o diagnóstico precoce permitem a rápida implementação de uma dieta isenta de glúten (DGF), o que resulta em melhor tratamento e combate das complicações.
(25)

Autores (ano)	Número das amostras		Resultados	
	DC	GC	DC	GC
Ennio Bramanti et al. (2014)	71	54	40,4%	11,1%
Najlaa M. Alamoudi et al. (2020)	104	104	62,5%	3%

Tabela 6 - Prevalência do atraso na Maturação dentária (MD)

2. Manifestações secundárias

Alguns dos resultados do estudo indicam que podemos identificar outras possíveis manifestações, consideradas secundárias, relacionados à doença celíaca.

Ennio Bramanti et al. (2014) (5), no seu estudo observaram que a língua geográfica se apresentava despapilada com superfície atrófica, condição que muitas vezes afetava apenas uma parte da língua, principalmente a ponta, que era delimitada por uma borda periférica levemente elevada zona, branca, amarela ou cinza, foi encontrada em (10%) doentes DC, (19%) doentes celíacos prospetivos e (3,7%) GC.

A superfície da língua era lisa e eritematosa na glossite atrófica, e os doentes relataram dificuldade para mastigar, engolir ou, menos frequentemente, falar.

Esta condição foi observada em (14%) doentes com DC, (23,8%) doentes celíacos prospetivos versus (1,85%) GC. (5)

A queilite angular apresentava-se menor e de tamanho mais brando e caracterizava-se por vermelhidão difusa com superfície erosiva, fissurada, ulcerada ou incrustada, esta manifestação extra oral foi registada em (6%) doentes do grupo DC, em (9,5%) doentes celíacos prospetivos em comparação com (3,7%) do GC, os doentes relataram chegar espontaneamente sem trauma físico de lesões na língua ou nos membros e com sintomas de dor frequentes. (5)

Lívia Cigic et al. (2016) (26), nos resultados de seu estudo observa que a doença celíaca foi prevalente entre 15% dos doentes com língua geográfica, conforme confirmado por uma biópsia duodenal.

Além disso, o grupo LG apresentou concentrações sanguíneas significativamente maiores de anticorpos imunoglobulinas (IgA tTG, IgG tTG, IgA AGA e IgG AGA), conhecidos preditores sorológicos de triagem de DC com especificidade e sensibilidade superiores a 95%.

Sinais orais adicionais associados à DC que foram mencionados incluem queilite angular, glossite e líquen plano oral (OLP). (5,26)

Como pode ser visto, dentre as diversas manifestações orais da DC, a literatura carece de evidências entre a associação de LG e DC, no presente estudo (15%) dos portadores de LG apresentaram positividade para IgA tTG e a biópsia duodenal confirmou alterações histológicas achados compatíveis com CD em todos eles.

Todos os outros doentes LG e GC foram negativos para IgA tTG, o que confirmou que a melhor estratégia para triagem sorológica para DC é a detecção de IgA tT, observou ainda que o estudo atual mostra que (6%) doentes LG relataram sintomas gastrointestinais, dois deles tinham CD confirmado. (26)

Posteriormente Sahar Khan et al. (2020) (27), em uma revisão sistemática levantou a hipótese de que a doença celíaca não tratada é responsável pelo aumento do aparecimento da doença autoimune, e que os doentes recentemente diagnosticados estão cientes de que o risco de desenvolver outra doença autoimune será menor após o diagnóstico, aliás após o início do tratamento, DGF, e a probabilidade de aparecerem novas diminuirá. Na sua revisão observa o caso de um doente do sexo masculino, 70 anos, não fumador, que apresentava sintomas de dor oral, eczema sem história de sintomas gastrointestinais.

O exame oral e posterior biópsia revelaram a presença de LPO, foram solicitadas análises do sangue e foi iniciada uma terapêutica farmacológica à base de bochechos com corticosteroides. Os exames de sangue mostraram anemia por deficiência de ferro, bem como deficiências de vitamina B12 e folato (características comuns na doença celíaca não diagnosticada), posteriormente uma biópsia jejunal confirmou atrofia das vilosidades e o diagnóstico subsequente de DC. (7,27)

Manifestações orais, e a anemia melhoraram nos seis meses após o diagnóstico e início da DGF. Apesar dos estudos realizados, não há evidências conclusivas de que as lesões orais

foram causadas por enteropatia por glúten ou pela rápida divisão das células da mucosa, que já é um fator de risco para dor pré-existente do líquen plano. (27)

No entanto, Lívia Cigic et al. (2016) (26), observaram que a melhora do estado nutricional (DGF) leva à redução da sensação de dor de forma mais eficaz que os medicamentos em uso, portanto sugere-se observar se há deficiências nutricionais no paciente acometido por lesões orais (atróficas ou erosivas), incluindo LPO e, posteriormente, incluindo triagem para DC. (5,26,27)

CONCLUSÃO

Em conclusão, podemos dizer que a doença celíaca apresenta uma prevalência no hemisfério ocidental de 1% com propensão a crescer e uma distribuição prevalente no sexo feminino (2:1).

Além das manifestações típicas, nos últimos anos, graças aos estudos realizados, foram observadas manifestações atípicas, principalmente a nível oral, que com a formação do Médico Dentista podem ser a chave para um diagnóstico da doença "silenciosa".

A primeira manifestação observada, que é a mais relevante, é o defeito do esmalte dentário, que pode ocorrer tanto na dentição decídua quanto na permanente, a patogénese dos defeitos ainda não foi claramente esclarecida, mas supõe-se que a manifestação seja decorrente da diminuição da absorção de cálcio, vitamina D e ácido fólico levando à redução da mineralização do esmalte, outra possibilidade de estar relacionado ao antígeno leucocitário humano HLA-DQ-8 ou HLA-DR3 levando à amelogenese imperfeita.

O DED observado é frequentemente de grau I e II de Aine, bilateral, simétrico, mais comum em incisivos superior e inferior, caninos e pré-molares.

As percentagens observadas no estudo de defeitos Graus I e II em doentes são elevadas, razão pela qual a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição lançou uma diretriz de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da CD infantil, na qual DED foram especificados como sintoma de doença celíaca.

Outra manifestação considerada principal, observada em altas percentagens nos doentes, é a estomatite aftosa recorrente.

Esta manifestação está relacionada com a deficiência de vitamina B12, ferro e folato e outros desequilíbrios; na doença celíaca é observada em maior percentagem em doentes com doença celíaca silenciosa ou que ainda não iniciaram o tratamento (DGF).

Observou-se que a introdução do tratamento (DGF) reduz drasticamente o seu reaparecimento, efeito claramente superior aos medicamentos em uso, ao contrário o reposicionamento do glúten promove o seu reaparecimento.

Outras manifestações, observadas em menor grau, hoje consideradas como manifestações da doença celíaca, como as alterações salivares, decorrentes da degradação do glúten na saliva, levam à inflamação das glândulas salivares menores com consequente atrofia das mesmas, com consequente sensação de boca seca, sintoma prevalente na doença celíaca.

Outra manifestação é a prevalência do atraso na maturação dentária, fator ainda pouco estudado, também dependente do nível socioeconómico familiar, mas prevalente na doença celíaca.

A língua geográfica, queilite angular e líquen plano oral, são consideradas manifestações "secundárias" da doença, devido ao pequeno número de estudos e às percentagens observadas, mas que apresentam certa relevância para fins de diagnóstico da doença silenciosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Gils T, Brand HS, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bouma G. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *Br Dent J.* 2017 Jan 27;222(2):126–9.
2. Paul SP, Kirkham EN, John R, Staines K, Basude D. Coeliac disease in children - an update for general dental practitioners. *Br Dent J.* 2016 May 13;220(9):481–5.
3. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. Vol. 61, *European Journal of Internal Medicine.* Elsevier B.V.; 2019. p. 15–24.
4. Petronijevic S, Stig S, Halstensen TS. Epitope mapping of anti-amelogenin IgG in untreated celiac children. *Eur J Oral Sci.* 2021 Apr 1;129(2).
5. Bramanti E, Cicciù M, Maticena G, Costa S, Magazzù G. Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014.
6. Erriu M, Abbate GM, Pili FMG, Novara F, Orrù G, Montaldo C, et al. Oral signs and HLA-DQB1*02 haplotypes in the celiac paediatric patient: A preliminary study. *Autoimmune Dis.* 2013;2013.
7. De Carvalho FK, de Queiroz AM, Bezerra Da Silva RA, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra Da Silva LA, et al. Oral aspects in celiac disease children: Clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Jun 1;119(6):636–43.
8. Ramalho P, De sousa JS., António AM, Brandão AN, Aguiar A, Rodriguez FC, Amil J, Pó I, Cabral J, Cunha L, Espinosa L, Gomes JL, Rocha MH. Incidência da Doença Celíaca em Portugal Continental e Regiões Autónomas (1979-83). *Rev Port Pediatr.* 1990;147–9.
9. Nota A, Abati S, Bosco F, Rota I, Polizzi E, Tecco S. General health, systemic diseases and oral status in adult patients with coeliac disease. *Nutrients.* 2020 Dec 1;12(12):1–10.
10. Cantekin K, Arslan D, Delikan E. Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pak J Med Sci [Internet].* 2015 [cited 2023 Feb 28];31(3):606–9.
11. Ahmed A, Singh A, Kajal S, Chauhan A, Rajput MS, Banyal V, et al. Dental enamel defects and oral cavity manifestations in Asian patients with celiac disease. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2021 Aug 1;40(4):402–9.

12. Alsadat FA, Alamoudi NM, El-Housseiny AA, Felemban OM, Dardeer FM, Saadah OI. Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case–control study. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 1;21(1).
13. Amato M, Zingone F, Caggiano M, Iovino P, Bucci C, Ciacci C. Tooth wear is frequent in adult patients with celiac disease. *Nutrients*. 2017 Dec 1;9(12).
14. De Queiroz AM, Arid J, de Carvalho FK, da Silva RAB, Kuchler EC, Sawamura R, et al. Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Special Care in Dentistry*. 2017 Jul 1;37(4):194–8.
15. Trotta L, Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, Vattiato C, Balduzzi D, et al. Dental enamel defects in adult coeliac disease: Prevalence and correlation with symptoms and age at diagnosis. *Eur J Intern Med*. 2013 Dec;24(8):832–4.
16. Izabela-Taiatella-Siqueira-Alves C, Fraiz FC, Celli A, Amenabar JM, Luciana-Reichert-Da-Silva A. Dental and oral manifestations of celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Nov 1;23(6):e639–45.
17. Zoumpoulakis M, Fotoulaki M, Topitsoglou V, Lazidou P, Zouloumis L, Kotsanos N. Prevalence of dental enamel defects, aphthous-like ulcers and other oral manifestations in celiac children and adolescents: A comparative study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;43(4):274–80.
18. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D’Angiò F, Santarelli A, Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006 Feb;95(2):203–7.
19. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arikan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: A preliminary study. *Medical Principles and Practice*. 2012 Feb;21(2):129–33.
20. Shteyer E, Berson T, Lachmanovitz O, Hidas A, Wilschanski M, Menachem M, et al. Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):49–52.
21. Macho VMP, de Barros Menéres Manso MCA, e Silva DMV, de Andrade DJC. The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. *J Dent Sci*. 2020 Sep 1;15(3):345–50.
22. Liu J, Lundemann AKJ, Reibel J, Pedersen AML. Salivary gland involvement and oral health in patients with coeliac disease. *Eur J Oral Sci*. 2022 Jun 1;130(3).

23. Yılmaz S, Tuna Kırsaçlıoğlu C, Şaylı TR. Celiac disease and hematological abnormalities in children with recurrent aphthous stomatitis. *Pediatrics International*. 2020 Jun 1;62(6):705–10.
24. Tian N, Faller L, Leffler DA, Kelly CP, Hansen J, Bosch JA, et al. Salivary gluten degradation and oral microbial profiles in healthy individuals and celiac disease patients. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(6).
25. Alamoudi NM, Alsadat FA, El-Housseiny AA, Felemban OM, al Tuwirqi AA, Mosli RH, et al. Dental maturity in children with celiac disease: a case–control study. *BMC Oral Health*. 2020 Dec 1;20(1).
26. Cigic L, Galic T, Kero D, Simunic M, Medvedec Mikic I, Kalibovic Govorko D, et al. The prevalence of celiac disease in patients with geographic tongue. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2016 Nov 1;45(10):791–6.
27. Khan S, Patel S, M S, Hamid P. Another Chicken and Egg Story: Systematic Review on Lichen Planus as a Precursor for Celiac Disease in Adult Population. *Cureus*. 2020 Aug 2;