



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA CELÍACA

Trabalho submetido por
Sara Liliana Diogo Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA CELÍACA

Trabalho submetido por
Sara Liliana Diogo Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António da Cunha Monteiro

outubro de 2016

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos os meus familiares e amigos pela força e perseverança que me transmitiram no decorrer deste longo curso e por me guiarem pelo caminho certo da Vida.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, o Professor Doutor António Cunha Monteiro, pela sua disponibilidade e amabilidade ao longo deste tempo.

Ao Coordenador de Curso, o Professor Doutor Paulo Maurício, pela disponibilidade e orientação no decorrer deste ano letivo.

À minha mãe por nunca desistir de mim.

O meu Muito Obrigada!

Resumo

O presente estudo reporta-se a uma revisão sistemática de literatura, como metodologia de investigação. Teve como objetivo descrever o conhecimento produzido acerca do fenómeno das manifestações orais na doença celíaca.

Foi utilizado o método de PICOD para a análise, avaliação e síntese da evidência empírica a incluir neste estudo. Os achados finais resultam da análise de 37 artigos, quer de perfil qualitativo, quer do perfil quantitativo, dos quais 14 são de revisão de literatura e 23 são primários. Foram encontrados 5 temas centrais: doença celíaca; manifestações orais; fatores genéticos; influência auto-imune, glúten.

As principais conclusões deste estudo demonstram que a doença celíaca é detetada principalmente em crianças, pela intolerância frequente ao glúten, o qual encontra-se presente em vários cereais.

Palavras-chave: glúten; doença celíaca; fatores genéticos; influência auto-imune; manifestações orais.

Abstract

This study refers to a systematic review of literature and research methodology. We aimed to describe the knowledge produced about the phenomenon of oral manifestations of celiac disease.

It was used PICOD method for the analysis, evaluation and synthesis of empirical evidence to include in this study. The final findings result from the analysis of 37 articles, both qualitative profile, both the quantitative profile of which 14 are literature review and 23 are primary. 5 central themes were found: celiac disease; oral manifestations; genetic factors; influence autoimmune, gluten.

The main findings of this study demonstrate that celiac disease is detected particularly in children, often by intolerance to gluten, which is present in several cereals.

Keywords: gluten; celiac disease; genetic factors; influence autoimmune; oral manifestations

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	2
Índice geral	3
Índice de figuras	5
Índice de tabelas	6
Abreviaturas e siglas.....	7
GLOSSÁRIO.....	8
Introdução.....	11
I – Desenvolvimento.....	13
Capítulo I – Doença celíaca e a sua relação com a saúde oral	13
1.1 Definições e contextualização clínica.....	14
1.2 A doença celíaca e a saúde oral	17
1.3 Epidemiologia	18
1.4 Fisiopatologia.....	20
1.5 Manifestações Clínicas	23
1.5.1 Doenças associadas à Doença celíaca	23
1.5.2 Testes serológicos da doença	24
1.6 Influência autoimune e fatores genéticos.....	27
1.6.1 A autoimunidade e o papel das células dendríticas.....	29
1.6.2 Células apresentadoras de antígenos.....	30

Capítulo II - Manifestações orais	31
2.1 Úlceras aftosas recorrentes	32
2.2 Defeitos do desenvolvimento do esmalte	34
2.3 Manifestações na criança e no adulto	39
2.3.1 Manifestações na criança	39
2.3.2 Manifestações no adulto	42
2.4 Cronologia da erupção dentária e a idade do paciente.....	43
2.5 Tratamento da doença.....	44
Conclusão	48
Recomendações	49
Bibliografia.....	50

Índice de figuras

Figura 1 – Prevalência da doença celíaca no mundo.....	19
Figura 2 – Fisiopatologia da doença celíaca.....	21
Figura 3 – Mucosa normal e mucosa afetada pela doença celíaca	22
Figura 4 – Administração de antígenos orais	30
Figura 5 – Mecanismo de células Tregs	31
Figura 6 – Úlceras aftosas	33
Figura 7 – Úlceras aftosas na doença celíaca	33
Figura 8 – Efeitos Grau I Esmalte: opacidades com margens claramente definidas de cor branca e creme.....	35
Figura 9 – Opacidade em criança com doença celíaca.....	39
Figura 10 – Hipoplasia dos dentes.....	40
Figura 11 – Atrofia de vilosidades	41
Figura 12 – Sarcoidose gengival	42
Figura 13 – Sinal intracelular mediado ZOT abertura de junções estreitas intestinais ..	45

Índice de tabelas

Tabela 1 – Características dos três tipos histológicos de March Oberhaud.	27
Tabela 2 – Graus de deficiência dos defeitos de esmalte	36

Abreviaturas e siglas

AAE	Anticorpos anti-endomísio
AGA	Anticorpos anti-gliadina
APC	Associação Portuguesa de Celiacos
CD	Células Dendríticas
DC	Doença Celíaca
DIG	Diagnóstico Imunológico da Gravidez
HLS	Antigénico leucocitário humano
MHC	Complexo Major de Histocompatibilidade
tTg	Anti-transglutaminase

GLOSSÁRIO

BMPR1: Os recetores de proteína morfogenética do osso (BMP) são uma família de cinases de serina transmembranar / treonina que incluem o tipo I e os recetores BMPR1A BMPR1B e o recetor de tipo II BMPR2.

Proteína tirosina fosfatase, do tipo não recetor 22. Este gene codifica de membro não-recetor da classe 4 da subfamília da família proteína fosfatase-tirosina.

CTLA4 é um membro da superfamília de imunoglobulina que é expressa na superfície de células T auxiliares e transmite um sinal inibidor para as células T. CTLA4 é semelhante à proteína de célula T de co-estimulação.

PTPN22 é o símbolo oficial do gene "tipo de proteína tirosina fosfatase, não-recetor 22.". Fornece instruções para uma proteína que pertence à PTP (proteína tirosina fosfatase).

PTP: Proteínas PTP desempenham um papel na regulação de um processo chamado de transdução de sinal. Na transdução de sinal, a proteína retransmite sinais do exterior da célula para o núcleo da célula. Estes sinais instruem a célula para crescer e dividir-se ou para amadurecer e assumir funções especializadas.

SH2B3: Este gene codifica um membro da família sh2b adaptador de proteínas, que estão envolvidos numa variedade de atividades de sinalização pelo fator de crescimento e recetores de citoquinas.

HLA-B27: é um antígeno de superfície de classe I codificado no locus B complexo principal de histocompatibilidade humano (MHC) no cromossoma 6 e apresenta péptidos endógenos de degradação da proteína no núcleo ou citoplasma da célula para linfócitos T citotóxicos (CD8 +).

HLA-DQ2 (DQ2) é um serotipo grupo dentro de HLA-DQ (DQ) sistema de serotipagem. O serotipo é determinado pelo reconhecimento pelo anticorpo de β 2 subconjunto de DQ beta-cadeias.

HLA-DQ8 (DQ8) é um antígeno de leucócitos humanos de serotipo do HLA-DQ grupo serotipo (DQ). DQ8 é um antígeno fragmentado do antígeno DQ3. DQ8 é determinado pelo reconhecimento do anticorpo de β 8 e geralmente deteta o produto do gene de DQB1 * 0302.

Introdução

A doença celíaca representa uma intolerância frequente ao glúten, o qual encontra-se presente em vários cereais. É designada igualmente por alguns autores como enteropatia glúten-sensível que se caracteriza por uma atrofia total ou parcial das vilosidades do intestino delgado proximal e, como resultado dá-se uma má absorção da maior parte dos nutrientes.

As suas causas são consubstanciadas pela presença de fatores na dieta, de fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Kotze, 1998 & Guevara, 2002). De acordo com Aga (2006); Catassi, Kryszak, Bhatti et al. (2010) e Fasano, Catassi (2012) a doença celíaca é uma doença auto-imune desencadeada a partir da associação de fatores genéticos na ingestão de glúten presente no trigo, centeio, cevada e aveia. Numa situação normal, o glúten ao ser ingerido é quebrado pelas enzimas do estômago, intestino delgado, resultando porções menores designadas por péptidos, os quais irão ser absorvidos e utilizados em diversas atividades metabólicas (Sollid, 2000, 2002 & Fasano, Catassi, 2012).

É de salientar que as partículas de glúten que estão no interior das células sofrem uma ação da enzima transglutaminase tecidual (tTG) que atua sobre estes péptidos e aumenta de forma significativa o seu potencial imunogénico. Deste modo, a resposta do sistema imune do paciente com doença celíaca ocasiona a destruição das vilosidades intestinais (Shan; Molberg; Parrot et al., 2002; Maiuri; Ciacci; Ricciardelli et al., 2003; Aga, 2006 e Fasano; Catassi, 2012).

Outras manifestações ocorrem no organismo, nomeadamente, ao nível da saúde oral, seja na dentição decídua ou na dentição permanente (Aine, 1986; Aguirre, Rodriguez, Oribe et al., 1997; Avsar, Kalayci, 2008, Pastore, Carroccio, Compilato et al., 2008), em úlceras aftosas recorrentes (Da Silva, De Almeida, Machado et al., 2008; Pastores, Carroccio, Compilato et al., 2008, entre outros).

Tendo em consideração os pressupostos apresentados, o objetivo principal do presente trabalho é a análise das principais manifestações orais da doença celíaca.

O objetivo deste trabalho baseia-se assim no papel importante do Médico Dentista para o diagnóstico precoce desta doença, que através da identificação de algumas manifestações orais tais como cáries dentárias, defeitos de esmalte e úlceras aftosas, tornou-se possível de prever e encaminhar o paciente para o seu Médico de Família de forma a confirmar o diagnóstico desta doença e alertar o paciente para o tratamento e posterior correção alimentar.

A pesquisa bibliográfica teve como base fontes eletrónicas PubMed, Scielo, Bireme, com artigos recentes, entre 2006 e 2015, e com as palavras-chave, doença celíaca, glúten, manifestações orais, defeitos de esmalte.

A estrutura da dissertação está dividida em duas partes.

A primeira parte inclui os principais conceitos e evolução histórica da doença celíaca, associando as suas características, epidemiologia, prevalência e manifestações clínicas principais.

A segunda parte representa a base do estudo de investigação e constitui as manifestações orais da doença celíaca nas crianças e nos adultos, o diagnóstico serológico associado, tratamento existente e ainda em estudo.

I – Desenvolvimento

Capítulo I – Doença celíaca e a sua relação com a saúde oral

O objetivo do presente capítulo é a análise e contextualização da doença celíaca. Pretende-se através de alguns autores, identificar as causas, a epidemiologia e manifestações clínicas da doença, bem como datar a sua origem no mundo.

Sabe-se que ao nível histórico, a doença celíaca teve início na Grécia no século II, através de Aretaeus da Capadócia¹, o qual observou um tipo de desordem intestinal, que designou de Koiliakos – “dor Abdominal” (Adams, 1956).

A eliminação dos sintomas e controlo da doença através da dieta teve origem com a publicação de um artigo do médico britânico Samuel Gee, em 1888. Posteriormente, com a II Guerra Mundial, Williem Karel Dicke, o pediatra holandês relacionou o trigo com a doença celíaca e, observou que no momento do bloqueio de fornecimento deste cereal, as crianças apresentaram melhoras no organismo. Com a volta do consumo do trigo, estas crianças voltaram a piorar (Dicke, 1950). Assim, após o término da guerra, o glúten presente no trigo representava um elemento nocivo ao estômago e intestino (Van de Kamer et al., 1953).

¹ No séc. II um grego, Aretaeus da Capadócia, descreveu doentes com um determinado tipo de diarreia usando a palavra "Koiliakos" (aqueles que sofrem do intestino). Tudo leva a crer que já nessa altura, referia-se àquilo que em 1888 Samuel Gee, um médico de Londres, observou em crianças e adultos e que designou por "afecção celíaca", aproveitando também o termo grego. No seu escrito, Gee previa com grande intuição que "controlar a alimentação é a parte principal do tratamento...a ingestão de farináceos deve ser reduzida...e se o doente pode ser curado, há-de sê-lo através da dieta".

1.1 Definições e contextualização clínica

A doença celíaca é designada por uma sensibilidade elevada ao glúten e, definida igualmente, como uma doença crónica, inflamatória e autoimune, que se caracteriza por uma má absorção deste nutriente (Catassi et al., 1995; Not et al., 1998).

Os alimentos são indispensáveis à vida e fornecem substâncias necessárias para o normal crescimento e desenvolvimento, bem como da manutenção da nossa atividade diária. Estes alimentos só podem ser utilizados pelo organismo após terem sido digeridos e absorvidos pelo tubo digestivo.

No entanto existem indivíduos que não suportam determinados alimentos pois quando os ingerem e estes entram em contacto com a mucosa do intestino, desencadeiam reações violentas que provocam por vezes, lesões e afetam o seu normal funcionamento. Diz-se então que existe intolerância alimentar, por períodos mais ou menos longos da vida (Catassi et al., 1995; Not et al., 1998).

Quando estas situações ocorrem, podem possuir uma componente imunológica e genética e, neste sentido em relação ao glúten, manifesta-se de forma permanente e definitiva, ou seja, a presença da Doença Celíaca.

De acordo com Green & Cellier (2007) a DC é uma doença permanente e caracterizada essencialmente, por lesões imunes mediadas por células da mucosa intestinal de pacientes com intolerância determinada ao glúten. E, é geralmente, diagnosticada entre os 9 e os 12 meses de vida, após a introdução do glúten na dieta, acompanhada de sintomas de enteropatia intestinal.

A DC afeta na Europa mais de 1:100 pessoas, sendo no entanto rara em negros e asiáticos (Colin et al., 1997). As grandes diferenças na incidência nas áreas geográficas do norte e do sul da Europa foram descritas através de estudos científicos, os quais identificaram que a doença celíaca é mais predominante no sul e, as formas latentes da doença são mais frequentes no Norte (Collin et al., 1997).

Estas diferenças na prevalência da doença Celíaca estão dependentes do seu polimorfismo e diagnóstico difícil, mais do que em diferenças de prevalência e fatores ambientais (Hugges, 2000). De acordo com o autor, anteriormente o diagnóstico dependia das formas típicas da doença celíaca do Sul em contrário com o silêncio e padrões latentes no Norte.

A doença celíaca considera-se como uma doença que apresenta manifestações típicas ou atípicas, ou seja, os sintomas típicos são os sintomas gastrointestinais e os sintomas atípicos são os que só são detetáveis através de diagnóstico como a anemia, astenia, estatura baixa, osteoporose, infertilidade e manifestações orais (Rashid et al., 2011; Wierink et al., 2006).

Tendo em consideração o exposto no parágrafo anterior, salienta-se que de acordo com a Associação Portuguesa de Celíacos (APC)² os sintomas da doença podem variar de acordo com alguns fatores como a faixa etária, frequência e intensidade. E, ainda, existem segundo a APC quatro tipos de doença celíaca:

- Clássica – sintomas gastrointestinais; serologia positiva (tTG); biópsia positiva; terapêutica com dieta isenta de glúten.
- Atípica – sintomas extragastrointestinais (atípicos); serologia positiva (tTG); biópsia positiva; terapêutica com dieta isenta de glúten.
- Silenciosa – ausência de sintomas; serologia positiva (tTG); biópsia positiva; terapêutica com dieta isenta de glúten.
- Latente – ausência de sintomas; serologia positiva (tTG); biópsia negativa; não se faz terapêutica com dieta isenta de glúten.

² APC - www.celiacos.org.pt/, retirado de Manifestações orais da Doença Celíaca em Odontopediatria, Porto, 2012, acessado a 31/01/2016: 16:00 h

Atualmente, a utilização de marcadores serológicos, nomeadamente, os anticorpos anti-gliadina (AGA), os anticorpos anti-endomísio (EMA), antijejuno anticorpos, e, mais recentemente, antitransglutaminase anticorpos (anti-tTG), permitiram um aumento dos padrões clínicos do diagnóstico de Doença Celíaca latente e silenciosa (Hughes, 2000; Fasano, 1999; Picarelli et al., 1996; Russo et al., 1999; Corazza et al., 1997).

O desenvolvimento da patogenicidade da doença celíaca exige dois fatores principais, ou seja, ser genética e relacionada com o sistema antigénico leucocitário humano (HLS) e identificação de antigénios estranhos. As moléculas da classe II DQ2-DR3 e HLA têm a função de expor os antigénios de linfócitos T com glúten, na mucosa intestinal, com a finalidade de permitir uma resposta imune. Outro dos fatores está condizente com a dieta e a presença de gliadina, glicoproteína solúvel extraída a partir do glúten, onde os aminoácidos 31-43 representam a fração ativa (Piccarelli et al., 1999).

A associação de diferentes testes serológicos evita a realização de procedimentos invasivos para diagnóstico e monitorização da DIG. No entanto, por ser uma ferramenta recente, existem ainda muitos médicos que, por desconhecimento, não a utilizam no diagnóstico. Os testes serológicos utilizados no diagnóstico da DC são: (Riddle et al., 2012).

- Anti-transglutaminase (tTG) IgA e/ou IgG – apresentam uma ótima relação sensibilidade/especificidade;
- Anti-gliadina (AGA) IgA e/ou IgG – indicado para crianças com menos de 4 anos pois não produzem anticorpos TTG;
- Anti-endomísio (EMA) IgA – apresentam melhor especificidade, servem para confirmar o resultado positivo obtido nos TTG.

A fisiopatologia da doença celíaca envolve um conjunto de três componentes que a caracterizam, a suscetibilidade genética, o glúten e o sistema imunitário. É de salientar que nos indivíduos predispostos à doença, o glúten e os produtos derivados da sua degradação, desenvolvem uma resposta imunitária inata ou adaptativa que conduz à lesão da mucosa do intestino delgado (Briani, et al., 2008).

1.2 A doença celíaca e a saúde oral

A doença celíaca é geralmente acompanhada de inúmeras manifestações orais, tais como, os defeitos do esmalte, ou seja, no processo de mineralização da matriz do esmalte, e por decorrência de fatores de origem genética, pode limitar a sua formação e originar defeitos no esmalte. A este aspeto, salienta-se que o processo de amelogenese representa o período de formação do esmalte dentário e, de acordo com Sabel (2009) o esmalte representa a estrutura principal dos dentes, seja a nível estético ou funcional. É através deste que é possível registar a informação sobre os vários eventos metabólicos e fisiológicos que ocorrem durante o processo de calcificação. Por essa razão, o diagnóstico pormenorizado do desenvolvimento e estrutura do esmalte é fundamental para a avaliação dos defeitos da mineralização³ (Sabel, 2009).

Os defeitos dentários do esmalte, nomeadamente, a perda total do esmalte foi inicialmente tratado por Aine et al. (1990) em crianças. Estes defeitos estão distribuídos simetricamente em todas as secções dos dentes permanentes (Bossú et al., 2007). Tema a tratar posteriormente.

De acordo com Silva et al. (2008) hipoplasia do esmalte dentário é geralmente causada pela deficiência de cálcio durante a formação do esmalte, embora Avsar & Kalacy (2008) partilhem da opinião de que a hipocalcémia não está relacionada com os defeitos do esmalte dentário.

³ Calcificação ou mineralização dentária refere-se à precipitação de sais minerais, principalmente cálcio e fósforo, sobre a matriz tecidular previamente formada.

Uma revisão bibliográfica realizada por Kotze sobre a doença celiaca e as alterações orais, concluiu que os sinais orais que caracterizam esta doença são, a queilite angular, glossite e língua despapilada. A deficiência da vitamina B12, de ácido fólico e ferro manifestam-se através de uma vermelhidão e dor na língua (Lähteenoja et al., 1998).

A este aspeto, Lähteenoja et al (1998) realizaram um estudo de investigação com 128 pacientes com doença celiaca com dieta isenta de glúten e diagnóstico comprovado através de biopsia. Foi efetuado uma análise da doença por meio da história médica, exame clínico para a deteção de alguns defeitos de esmalte. Os resultados de estudo demonstraram a presença de alterações orais acompanhadas de dor e ardência da língua, além da presença de lesões na mucosa oral, eritema e ulceração nos lábios, palato e mucosa.

A existência destes estudos demonstra que é importante o reconhecimento destas alterações nos doentes com doença celiaca na medida em que se não for tratada a tempo, pode evoluir para a malignidade (Madrid, 2002).

1.3 Epidemiologia

Ao nível mundial a distribuição da doença celiaca alterou-se ao longo dos anos de forma significativa. Assim, os estudos efetuados por Barada et al. (2010) no continente Africano, por Wu et al. (2010) no continente Asiático e por Cummings et al. (2009) no continente americano revelaram uma distribuição homogénea da doença no mundo todo.

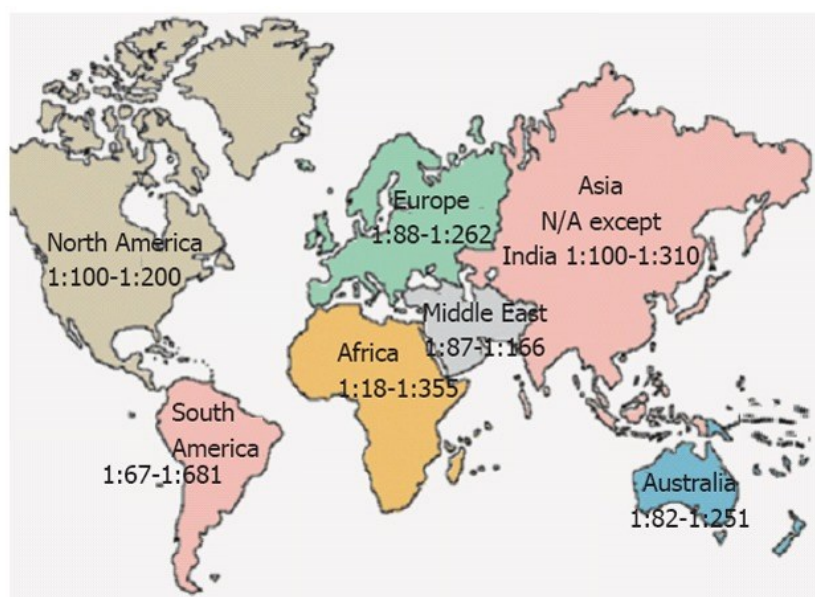


Figura 1 – Prevalência da doença celíaca no mundo

Fonte: Gujral et al., 2012

Assim, até 1970, a prevalência da doença celíaca atingiu os 0,03% de casos (Tack et al., 2010). Este valor aumentou para 1 a 2% nos dias de hoje (Rodrigo et al., 2011). Este aumento somente pode ser justificado através da evolução dos meios de diagnóstico existentes atualmente (Rubio-Tapia et al., 2009) ou pela presença e relação com os fatores ambientais (Cabrera-Chávez et al., 2008).

Durante alguns anos, a DC era considerada uma patologia rara e limitada somente às crianças, e atualmente, está presente nos adultos, surgindo em qualquer faixa etária (Vilppula et al., 2009).

Poder-se-á referir que o que existe de diferente na noção de atualmente e de até poucas décadas atrás, a doença celiaca é genética e autoimune, e os seus sintomas podem variar de pessoa a pessoa (Fasano, 2009).

Nos últimos anos foram publicados alguns estudos de investigação ao nível internacional de espectro clínico da doença (Sanders et al, 2004). Com destaque para o estudo de Sanders et al. (2004) que confirmou um conjunto de pacientes com doença celiaca silenciosa e sem sintomas evidentes no Reino Unido. Deste estudo faziam parte 12000 pacientes com deteção serológica apenas, e confirmação do diagnóstico por biopsia.

De salientar ainda que em Portugal existe uma prevalência da doença quase igual aos restantes países da Europa, nomeadamente, 1/130 – 300).

1.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença celiaca está envolvida por uma série de interações entre o glúten e a suscetibilidade genética do hospedeiro com o seu sistema imunitário.

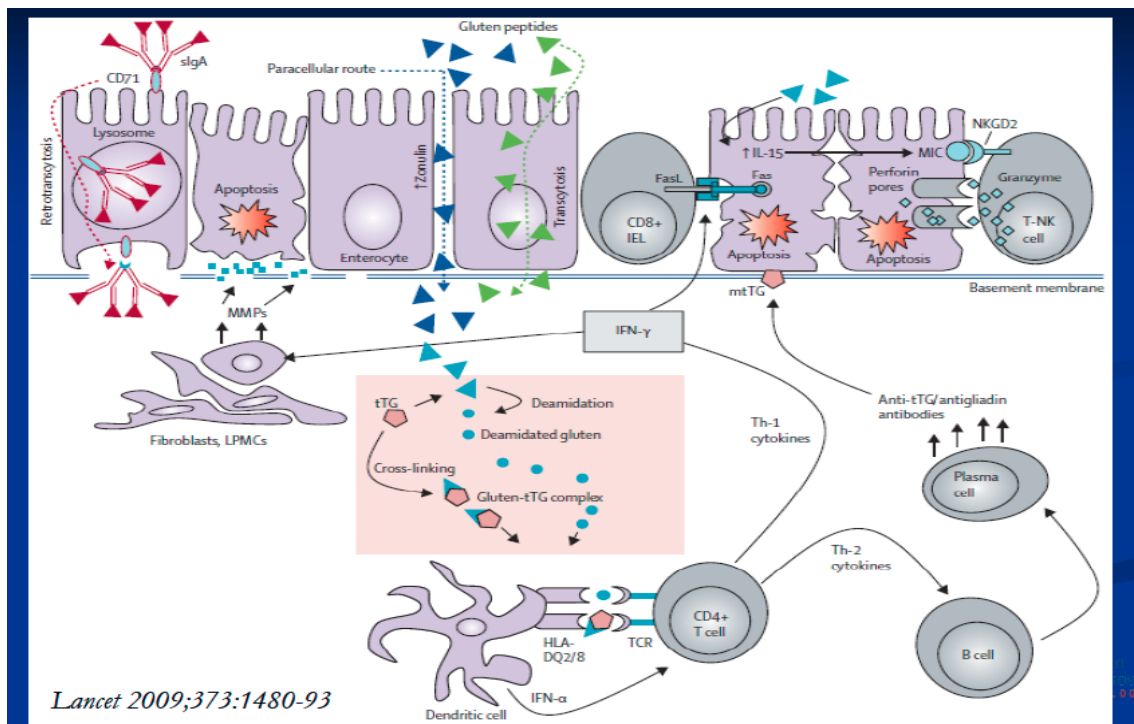


Figura 2 – Fisiopatologia da doença celíaca

Alguns estudos sobre a epidemiologia das doenças auto-imunes revelam alguma importância dos fatores genéticos para a suscetibilidade nessas doenças, embora seja necessário a associação de um agente desencadeador para que a auto-reatividade ocorra.

No caso concreto da doença celíaca, o papel da suscetibilidade ao nível individual é dada pela associação do alelo HLA-B27, com espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite psoriática, bem como dos alelos HLA-DRB1 que apresentam o epítipo compartilhado com artrite reumatóide.

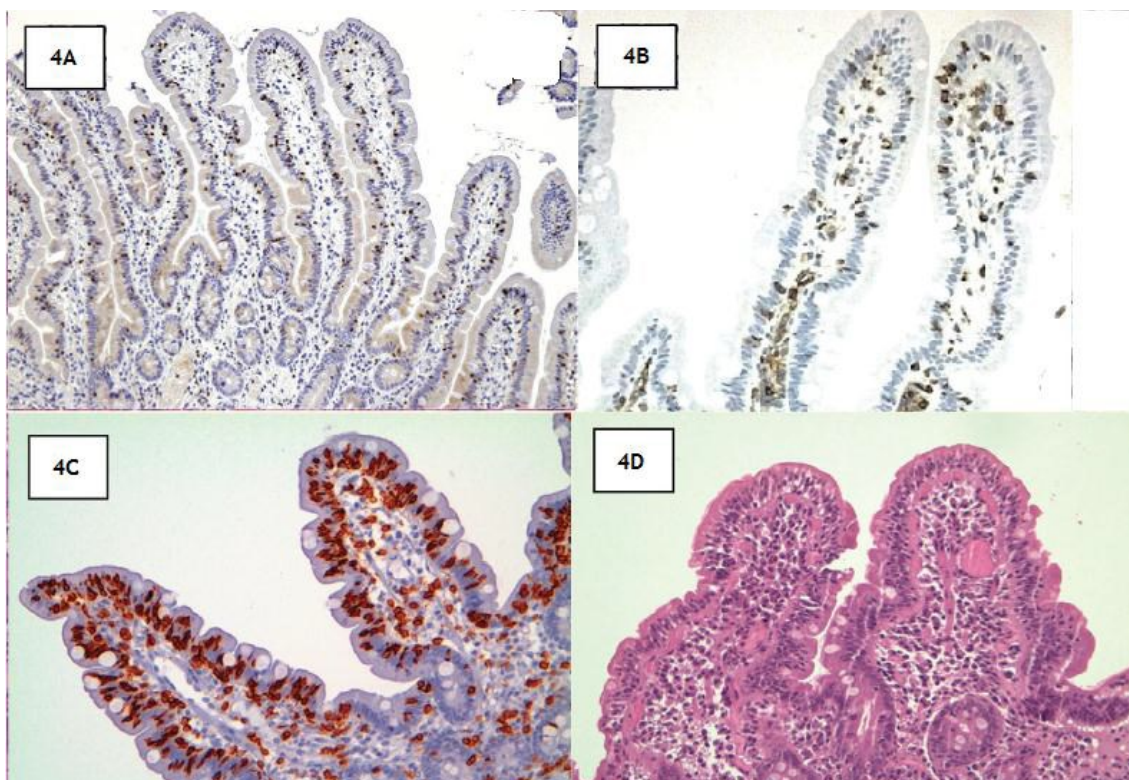


Figura 3 – Mucosa normal e mucosa afetada pela doença celiaca

Nota: Amostras histológicas da mucosa intestinal normal (4A e 4B) e da mucosa intestinal na doença celiaca (4C e 4D). [Adaptada de Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S385-S95.]

De acordo com Pedro et al. (2008) a base etiopatogénica da doença celiaca é o processo inflamatório que tem origem na resposta imune e inapropriada das células T intestinais reativas aos péptidos de glúten. Assim, salienta-se que a gliadina representa a fração tóxica do glúten de trigo. Por seu turno, as prolaminas que são semelhantes à gliadina e fazem parte de outros cereais.

A gliadina apresenta quatro subtrações nas eletroforeses: α , β , γ e ω -gliadina com diferentes graus de toxicidade para os doentes celiacos (Donald & Antonioli, 2003). E, as células T respondem a estes péptidos que se encontram ligados aos haplótipos predisponentes das doenças, o HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, libertando IFN- γ .

Foi útil o conhecimento da biologia linfocitária intraepitelial no sentido de compreender a fisiopatologia e apresentação clínica da doença. Definem-se, ainda dois subtipos: tipo "a" que inclui o recetor de células T α/β^+ e reconhece o Complexo Major

de Histocompatibilidade (MHC) tipo I e II, e o tipo “b”, que inclui o recetor células T α/β^+ CD8 $\alpha\alpha^+$ e o recetor células T γ/δ^+ , que respondem a antigénios normalmente não relacionados ao MHC (Pedro et al., 2008).

1.5 Manifestações Clínicas

Os principais sinais e sintomas da doença celíaca estão divididos em manifestações intestinais e, sintomas e sinais que são causados pela má absorção. A maior parte dos doentes que manifestam a doença na idade adulta apresentam sintomas mínimos ou atípicos (Shuppan et al., 2009).

A maior parte dos adultos portadores de doença celíaca que foi diagnosticada por métodos serológicos são geralmente, assintomáticos, com sintomas gastrointestinais ligeiros (Shuppan et al., 2009), associada a outras manifestações como a anemia ferropénica, diminuição da densidade mineral óssea, fadiga crónica, infertilidade, aumento das transaminases, dermatite herpetiforme, artralguas, deficiência de folato/zinco e sintomas neurológicos (predominantemente neuropatia periférica e ataxia) (Rodrigo et al., 2011).

Em crianças até aos 2 anos de idade, a doença manifesta-se de forma mais agressiva e pode ocorrer a diarreia crónica, atraso de crescimento, distensão abdominal e vómitos (Pedro et al., 2008).

Uma revisão sistemática de literatura realizada por Ford et al. (2009), teve como objetivo a análise dos sintomas da doença nos adultos. Foi demonstrado que a própria doença pode mimetizar um quadro de colopatía funcional, ou seja, os doentes com sintomas sugestivos de síndrome de intestino irritável tinham maior prevalência de doença celíaca diagnosticada em quatro vezes superior à dos pacientes sem esses mesmos sintomas (Ford et al, 2009).

1.5.1 Doenças associadas à Doença celíaca

Está demonstrado ao nível dos estudos científicos um aumento da prevalência da doença celíaca em associação com outro tipo de patologias como a diabetes tipo 1 e a doença tiroideia auto-imune.

É de salientar que a base genética comum, especificamente do tipo HLA e presença de mecanismos de doença imuno mediados comuns, podem ser considerados como a base destas associações. Assim, a partilha de um haplótipo semelhante de HLA pode ser explicada pela associação entre a deficiência de IgA e a doença celíaca (Husby et al., 2012).

A dermatite herpetiforme representa uma doença cutânea eritemato-vesicular, que é caracterizada pela presença de depósitos granulares de IgA na membrana basal da pele. E, após a demonstração de que estas lesões poderiam ser manifestações de intolerância da pele ao glúten, considera-se atualmente que esta entidade constituirá uma manifestação da doença celíaca e não uma doença associada (Pedro et al., 2008).

1.5.2 Testes serológicos da doença

Os testes serológicos da doença celíaca são os anticorpos do tipo Imunoglobulina A anti-endomísio (IgA anti-EMA) e antitransglutaminase tecidular (IgA anti tTG) (Tack et al., 2010).

Os primeiros testes serológicos introduzidos pelo método de ELISA foram os AAG circulantes do tipo IgA e IgG. São anticorpos contra a gliadina do trigo, que é absorvida na forma integral pela mucosa intestinal. De acordo com alguns autores, os AAG-IgA são os mais utilizados por serem mais específicos, embora a sua especificidade seja variável de estudo para estudo, ou seja, de 65 a 100%.

Em relação aos anticorpos anti-reticulina (AAR) poder-se-á referir que têm sido investigados desde a década de 1970 e, representam anticorpos tecidulares orientados contra a matriz proteica não-colagénia, derivada dos fibroblastos da membrana basal do músculo liso. Estes anticorpos reagem com as fibras de tecido conjuntivo em torno dos sinusóides hepáticos e vasos sanguíneos. São detetados por imunofluorescência indireta e utilizando o fígado, rim e estômago de rato como substrato. São marcadores que determinam a presença da doença celíaca (Rossi & Tjota, 1998)

Os anticorpos anti-endomísio (AAE) são anticorpos tecidulares dirigidos contra a substância intermiofibrilar do músculo liso. De todos os marcadores, estes anticorpos são os mais fiáveis na deteção e diagnóstico confirmativo da doença celíaca pela sua alta especificidade (100%) (Rossi & Tjota, 1998).

A enzima transglutaminase tecidular representa o único antígeno para os anticorpos anti-endomísio. Alguns estudos de investigação foram realizados com a finalidade de avaliar o potencial clínico dos AATt-IgA tecidular para o diagnóstico confirmativo de doença celíaca. A sua deteção é efetuada através do método de ELISA e, a sua alta especificidade que atinge os 100%, e uma sensibilidade de 96 a 100% determinaram uma nova hipótese de auxílio no diagnóstico de doença celíaca (Polanco et al., 2001).

A sua deteção é feita por ELISA. A alta especificidade (99-100%) e sensibilidade (96-100%) encontradas vieram acrescentar, segundo a opinião unânime de vários autores, uma nova hipótese no auxílio do diagnóstico da DC (Leon et al., 2001; Polanco et al., 2001; Hasson et al., 2000).

Deste modo, os anticorpos IgA anti-tTG apresentam uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 90% e, a sensibilidade dos anticorpos anti-EMA é menor, cerca de 90% (Villanacy et al., 2011). A deteção destes anticorpos é realizada através da técnica de imunofluorescência. Em caso de casos duvidosos, a deteção dos anti-EMA pode ser realizada, com vista a aumentar a especificidade do diagnóstico (Walker et al., 2010).

É de salientar que segundo a Sociedade Americana de Gastroenterologia e a ESPGHAN há necessidade de proceder à determinação de níveis plasmáticos de IgA Totais como primeira abordagem à doença e, seguido então no caso de confirmação, a mediação dos anticorpos do tipo IgG, anti-tTG ou anti-EMA (Husby et al., 2012).

Outro dos métodos é a deteção de anticorpos anti-gliadina, que foi substituído pelos anticorpos contra a gliadina desaminada os anti-DGP que são mais sensíveis e específicos (Tack et al., 2010). A este aspeto, o estudo realizado por Rashtak et al. (2008) detetou a sensibilidade e a especificidade dos anticorpos anti-DGP em, 74% e

95% respetivamente e, para IgA anti-DGP de 65% e 98% para IgG anti-DGP e de 75% e 94%, para a combinação dos dois anticorpos.

Os doentes celiacos apresentam três tipos histológicos de lesões na mucosa intestinal. De acordo com March, nos casos de mucosa plana existe uma redução significativa de volume médio e da população de enterócitos da superfície. São eles:

- Tipo 1 ou infiltrativa - verifica-se apenas um aumento dos LIE;
- Tipo 2 ou hiperplástico-infiltrativo - verifica-se hipertrofia das criptas e aumento dos LIE, com relativa conservação da estrutura vilositária;
- Tipo 3 ou destrutivo - constitui a forma clássica descrita na DC, com aumento do volume da lâmina própria devido ao refluxo de proteínas plasmáticas, resultante da hiperpermeabilidade vascular e aumento da população da lâmina própria, alterações estas que ocorrem precocemente numa fase em que é apenas evidente a hiperplasia das criptas;

A tabela seguinte demonstra as características histológicas segundo March

Estádio	Características histológicas
Estádio 0	Mucosa normal
Estádio 1	Infiltração linfocitária intraepitelial superior a 25 por cada 100 enterócitos.
Estádio 2	Hiperplasia das criptas intestinais: aumento da profundidade das criptas e extensão do epitélio regenerativo associado à presença de mais de uma mitose por cripta. Linfocitose intraepitelial.
Estádio 3	Hiperplasia das criptas. Linfocitose intraepitelial. Atrofia das vilosidades intestinais com conseqüente alteração da razão criptas/vilosidades normal (3:1)
Estádio 3^a	Parcial
Estádio 3b	Subtotal
Estádio 3c	Total

Tabela 1 – características dos três tipos histológicos de March Oberhaud⁴.

1.6 Influência auto-imune e fatores genéticos

Nos últimos 15 anos, a realização de estudos científicos com o uso de animais em laboratório demonstrou que a interrupção de genes que fazem parte da doença celíaca resultam em graves deformações de desenvolvimento, nomeadamente, a agenesia dentária completa ou a paragem do desenvolvimento, conduzindo à anodontia (Fleischmannova et al., 2008).

De igual forma, a inativação condicional de FGF8 no epitélio dentário resulta na deficiência de desenvolvimento dos dentes na fase lamina e, a investigação com o uso de BMPR1a em ratinhos transgênicos ou a inativação funcional de resultados, deriva desta deficiência.

De acordo com Quin et al. (2006) a genética tem um papel considerável nesta doença, pela existência poligénica que envolve genes do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) e genes não pertencentes ao MHC.

⁴ Fonte: <https://ubibliorum.ubi.pt/...6/.../1/Doença%20Celíaca%20Atualizada.pdf> acessido a 04/02/2016

O que sucede maior parte das vezes é que o indivíduo suscetível à DC com a presença de alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, quando ingere glúten provoca a presença de uma quantidade anormal de péptidos mal digeridos no lúmen intestinal, os quais despertam uma resposta inflamatória significativa com a libertação de inúmeros mediadores inflamatórios e a ativação de linfócitos T e B e como consequência, a produção elevada de auto-anticorpos. Como resultado existe danos na mucosa intestinal e acompanhados de atrofia das vilosidades e hiperplasia compensatória das criptas de Lieberkühn.(Heredia et al., 2008; Kagnof, 2005; van Heel et al., 2005).

A suscetibilidade do individuo desenvolver a doença celíaca está associada à presença dos alelos DQ2 e DQ8 do HLA, que pertencem à classe II do MHC, do cromossoma 6. Embora alguns estudos científicos mais recentes revelem que os genes HLA somente expliquem 40% do risco hereditário da doença.

Neste contexto, o alelo DQ2 está mais presente do que o alelo DQ8 em doentes celíacos e superior em indivíduos de raça caucasiana (Kagnof, 2005; Romanos et al., 2009). É, ainda de salientar que a maior prevalência de doença celíaca observa-se no género feminino pela existência superior dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (Armstrong et al., 2009).

Os genes não-HLA estão envolvidos na função dos linfócitos, tal como o PTPN22 e o TLA4 (santin et al., 2008) e, igualmente os genes CCR3, RGS1, TAGAP, CTLA4 e SH2B3, que controlam as respostas imunes (Rubio-Tapia & Murray, 2011; Armstrong et al., 2009).

Salienta-se que existem quatro vias principais de sinalização e os seus inibidores que controlam a formação dos dentes. Assim, as vias de sinalização BMP conservadas, FGF, Shh e Wnt ligados aos seus próprios recetores constituem as principais vias que são utilizadas durante o desenvolvimento dentário e, tem como função a mediação das interações epiteliais-mesenquimais.

Alguns estudos realizados nos últimos quinze anos com a utilização de animais transgênicos forneceram importantes dados sobre a interrupção de genes que fazem parte destas vias de sinalização e que resulta em irregularidades graves do desenvolvimento normal dos dentes, nomeadamente, a agenésia dentária.

Nos estudos mais recentes ficou claro que os inibidores destas vias de sinalização contribuem igualmente, para o controlo e desenvolvimento dos dentes. Na maior parte dos casos, quando os inibidores ou mediadores são perturbados, tem como consequência a formação de dentes com forma anormal, ameloblastos ou mesmo defeitos de diferenciação de odontoblastos e deposição de matriz reduzida (Wang et al., 2004; Kassai et al., 2005; Kuragucci et al., 2006; Klein et al., 2006).

1.6.1 A auto-imunidade e o papel das células dendríticas

As células dendríticas (CDs) são as células do sistema imunitário com a função de processamento e apresentação de antígenos para outras células, nomeadamente, dos antígenos AOCs. As CDs são classificadas em dois subtipos, os mielóides e os plasmocitóides que se distinguem em relação à sua origem e morfologia. Assim, os DCs mielóides (MDCs) segregam elevadas quantidades de IL-2 e os DCs plasmocitóides (PDCs) segregam IFN- α (Granucci et al., 2008).

As CDs encontram-se nos vários locais anatómicos e, quando são ativadas migram para os órgãos linfóides secundários onde interagem com TLS e BLS. Limitam os danos do tecido e garantem a capacidade de resposta a agentes patogénicos (Granucci et al., 2008; Palucca et al., 2005).

Salienta-se ainda que as doenças auto-imunes apresentam uma etiologia complexa e desconhecida. Algumas das teorias existentes revelam algumas possibilidades como antígenos sequestrados, onde as células T não efetuaram o reconhecimento de alguns antígenos próprios, devido ao facto de serem de desenvolvimento tardio ou por estarem limitados em órgãos especializados (Gaffar; Nagarkatti, 2009).

De acordo com Abbas; Lichtman; Pillai (2011) a maior parte das doenças autoimunes apresenta traços poligênicos complexos para uma grande suscetibilidade à doença. São genes que sofrem influência de fatores ambientais e intrínsecos do organismo, como predisposição genética e baixo controle imuno-regulatório.

1.6.2 Células apresentadoras de antígenos

A administração de antígenos orais foi comprovada através de estudos experimentais por diferentes mecanismos e tipos celulares como as células M, CDs e enterócitos. O que ocorre é que algumas proteínas antigênicas atravessam a camada epitelial e penetram na circulação. As APCs intestinais são predispostas para induzir as Tregs a partir de antígenos específicos, as quais migram e suprimem as respostas imunes e secretam citocinas como a TGF- β e, contribuem desta forma para a supressão circundante (Peron et al., 2009; Niedergang, Kweon, 2005; Dubois et al., 2009; Wang et al., 2014). A figura seguinte demonstra a forma de administração de antígenos orais.

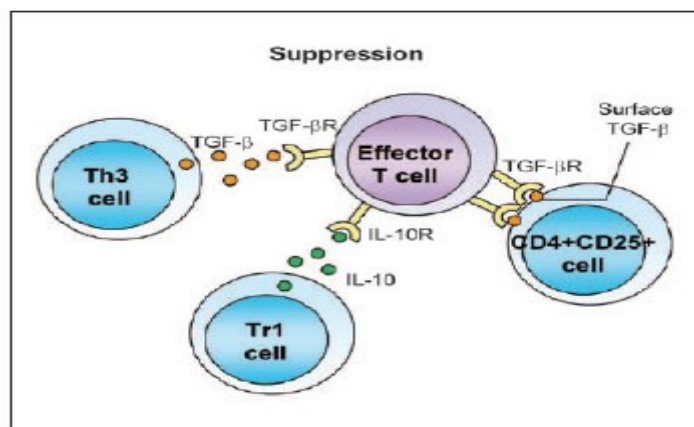


Figura 4 – Administração de antígenos orais

Fonte: adaptado de Chehade et al 2005

As células dendríticas, CDs do intestino representam as principais APCs do trato gastrointestinal e estão localizadas na lâmina própria, placa de Peyer e gânglios linfáticos mesentéricos. Assim, as Cds que estão localizadas no epitélio da lâmina têm a capacidade de passar pelas junções epiteliais estreitas, estendem os seus dendritos e alcançam os antígenos (Wang, 2014).

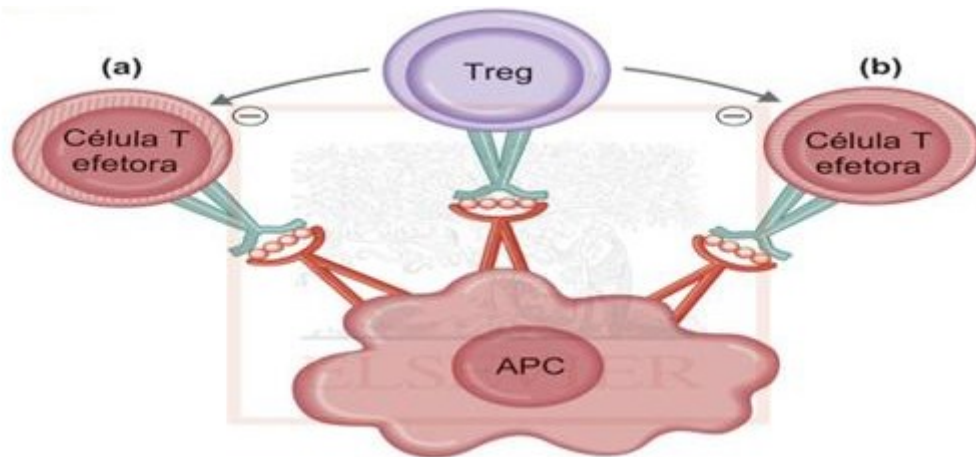


Figura 5 – Mecanismo das células Tregs

Fonte: Chehade et al., 2005

A ativação das células Tregs é antígeno-específica. Expressam as TCRs (receptores das células T) e precisam da ativação desses receptores para exercer a regulação.

Capítulo II - Manifestações Orais

A patologia da doença celíaca, tal como descrito no capítulo anterior desenvolve-se em qualquer idade, principalmente quando é introduzido na alimentação a dieta sólida com glúten. No entanto, para este capítulo pretende-se efetuar a análise das principais manifestações orais desta patologia, pois quando surge em crianças no período de formação da dentição permanente, ou seja, antes dos 7 anos de idade, poderão ocorrer alterações da estrutura dentária do esmalte (Avsar & kalaci, 2008).

O principal sinal de doença celíaca é a hipoplasia do esmalte dentário em crianças e adolescentes (Silva et al., 2008). Sendo no entanto, outras manifestações orais.

2.1 Úlceras aftosas recorrentes

A doença celíaca é uma doença autoimune e geneticamente determinada por uma enteropatia caracterizada por uma lesão típica intestinal e, uma resposta a uma dieta isenta de glúten (Green & Celliet, 2007).

A expressão “*aphtae*” foi utilizada inicialmente por Hipócrates (460 – 370 AC) do grego “*aphtai*” que descreve as perturbações da boca. Embora, a primeira descrição clínica publicada sobre estomatite aftosa recorrente tenha surgido no ano de 1888 por von Mikulicz e Kummel (Ship & Mich, 1996).

De acordo com Boras e Savage (2007) a úlcera aftosa é a “doença da mucosa oral, recorrente, não-infeciosa, não-vesicular e imunologicamente mediada”, e faz parte da definição de úlcera.

As causas exatas das úlceras aftosas na doença celíaca não são conhecidas embora a presença de fatores sistêmicos como o stress, as alergias e deficiências nutricionais como o ferro sérico em baixas concentrações, ácido fólico e vitamina B12, também com défices de concentrações estão implicados em alguns subgrupos de pacientes com doença celíaca (Sedghizadeh et al., 2002).

Foram igualmente detetados défices de ferro, ácido fólico, zinco e vitaminas B1, B2, B6 e B12 em 5 a 10% dos doentes com úlceras aftosas, e estes défices podem estar associados ao défice de glúten (Chattopadhyay & Chatterjee, 2007).

As úlceras aftosas são caracterizadas por fistulas dolorosas e recorrentes, podem ser simples ou múltiplas da mucosa oral, tendo ou não a presença de halos eritematosos em cor amarela e cinza (Cranney et al., 2007).

A prevalência das úlceras aftosas é estimada de 5 a 66% em doentes com doença celíaca. Em alguns estudos a prevalência desta manifestação oral em pacientes com doença celíaca variou entre 9,66% e 40,98% (Ertekin et al., 2005).

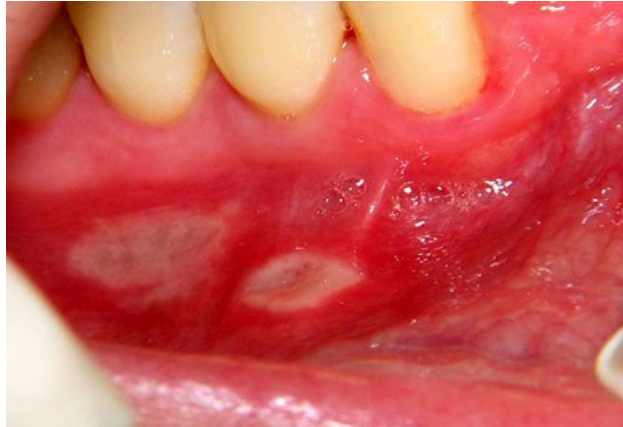


Figura 6 – Úlceras aftosas

A região periférica da úlcera, a quantidade de linfócitos e macrófagos aumenta proporcionalmente, enquanto a de neutrófilos diminui.

Fonte: RASHID, M; ZARKADAS, M; ANCA, A. et al., Oral manifestations of celiac disease: A clinical guide for dentists. J. Canad. dent. Ass., Ottawa, v. 77, n. 39, p. 1-6, 2011.

Embora alguns estudos realizados com grupo-controle não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre estes dois grupos. Somente, a prevalência dos valores desta manifestação foram superiores em pacientes com doença celíaca em comparação com o grupo controle (Sedghizadeh et al., 2002).

No estudo de Ertekin et al. (2005) foi revelado a prevalência da presença de úlceras aftosas em 41,8% dos pacientes com doença celíaca em comparação com 5% dos grupos controle.



Figura 7 – Úlceras aftosas na doença celíaca

Fonte: RASHID, M; ZARKADAS, M; ANCA, A. et al., Oral manifestations of celiac disease: A clinical guide for dentists. J. Canad. dent. Ass., Ottawa, v. 77, n. 39, p. 1-6, 2011.

Um estudo realizado por Costa Curta; Maduro e Bartolino et al. (2010) demonstrou que de uma amostra de 300 pacientes com doença celiaca, 25 apresentaram úlceras aftosas e 9 era do grupo controle. Os resultados demonstraram que as úlceras aftosas recorrentes podem estar relacionadas com a doença celiaca.

A este aspeto, o estudo de Yasar; Yasar & Abut et al. (2011) correlacionou o estudo das úlceras aftosas com a doença celiaca. Foi utilizada uma amostra de 82 pacientes com histórico de úlceras aftosas e o grupo controle constituído de 82 pacientes sem queixas de úlceras aftosas. Todos os pacientes submeteram-se a testes de anti-EMA IgA, anti-EMA IgG, anticorpos anti-gliadina IgA e anti-gliadina IgG. Os resultados de estudo demonstraram que não existe relação entre a doença celiaca e as úlceras aftosas recorrentes e, sendo necessário maior número de estudos futuros.

O estudo das respostas imunes no desenvolvimento da úlcera aftosa tem sido bastante investigado. A investigação sobre a imunohistoquímica das lesões demonstrou a existência das células inflamatórias com proporções diversas de células T CD4+ e CD8+ relacionadas com a duração da lesão.

Neste contexto, as células CD4+ estão presentes nos estádios pré-ulcerativos e curativos e as células CD8+ estão sobrepostas nos estádios ulcerativos. É de salientar que as células T produzem o fator de necrose tumoral α (TNF- α) que tem como função a mediação e a iniciação do processo inflamatório através dos seus efeitos na adesão das células endoteliais e quimiotaxia dos neutrófilos (Messadi & Younai, 2010).

2.2 Defeitos do desenvolvimento do esmalte

Os defeitos de esmalte são geralmente simétricos, estão presentes nos quatro quadrantes e a estrutura dental pode ser afetada em graus distintos que evidenciam a severidade da doença e, os períodos de ausência do glúten na alimentação (Aine, 1986; Iacono et al., 2007; CostaCurta, Maduro e Bartolino et al., 2010).

Ao nível da estrutura dentária, os dentes que são mais afetados pela doença celiaca são os primeiros molares e os incisivos permanentes isto porque, a formação do esmalte decorre no período de inclusão do glúten na dieta alimentar (Aine, 1986; Iacono et al., 2007; CostaCurta, Maduro e Bartolino et al., 2010).

De acordo com Aguirre et al. (1997) os defeitos do esmalte podem ter origem numa hipocalcemia ou por uma condição genética que conduz a resposta imune específica ao glúten. Além destes fatores, os fatores sistêmicos podem estar associados à hipoplasia do esmalte, tal como a desnutrição e deficiência de vitamina D (Makki et al., 1991; Seow, 1991). A figura seguinte demonstra um dos defeitos do esmalte numa criança.



Figura 8 - efeitos Grau I Esmalte: opacidades com margens claramente definidas de cor branca e creme (fonte: Canadian Celiac Association)

Os defeitos de esmalte dentário são classificados em vários graus, a tabela seguinte demonstra os 4 graus existentes.





Graus	Defeitos	
Grau I	Defeitos na cor do esmalte: de forma única ou múltipla creme, amarelo ou com opacidades castanhas e amareladas	
Grau II	Superfície áspera do esmalte, ranhuras horizontais	
Grau III	Defeitos estruturais evidentes, ou seja, ranhuras horizontais e verticais e dentes com grandes opacidades castanhas	
Grau IV	Defeitos estruturais graves: forma do dente pode ser alterada.	

Tabela 2 – Graus de deficiência dos defeitos de esmalte

Fonte: adaptado de Canadian Celiac Association, 2012

Alguns estudos científicos realizados demonstraram a existência dos defeitos de esmalte nos incisivos e molares permanentes, podendo no entanto, surgir defeitos em termos de quantidade (hipoplasia), ou por defeitos na qualidade do esmalte como a hipomineralização ou opacidades (Avsar A. e Kalayci A., 2008; Silva et al., 2008).

Salienta-se ainda que a formação do esmalte ocorre através do processo de amelogenese, onde existe a deposição da matriz das proteínas e a sua mineralização, e, quando os distúrbios sistémicos tal como a doença celíaca afetam a matriz, está-se na presença de uma hipoplasia (Compilato et al., 2008; Anca et al., 2011).

A odontogénese dos dentes decíduos e permanentes é afetada pela ausência de cálcio e glúten. Por outro lado, alguns autores salientam, que a resposta imune é responsável pela lesão do órgão do esmalte (CostaCurta et al., 2008; Compilato et al., 2008). O glúten que está ligado às moléculas de HLA impulsiona uma resposta imune que é mediada por linfócitos que gera anticorpos contra a matriz de esmalte (CostaCurta et al., 2008; Compilato et al., 2008).

A este aspeto, salienta-se o estudo realizado por Aguirre, Rodriguez e Oribe et al. (1997) por ser importante para a análise dos defeitos de esmalte. Os autores analisaram os defeitos de esmalte através de uma amostra de 137 pacientes com doença celíaca em comparação com um grupo controlo de 52 pacientes.

Os resultados demonstraram que os defeitos de esmalte estavam presentes em 52,5% do grupo de pacientes com DC contra 42,3% do grupo controle. Ainda, em relação aos graus de defeitos de esmalte, dos 137 pacientes celíacos, 32 apresentaram grau I, 16 pacientes defeito grau II, 3 pacientes defeito grau III e somente um paciente apresentou defeito grau IV.

De acordo com Pastore; Carroccio e Compilato et al. (2008) a prevalência média de defeitos de esmalte na dentição permanente e mista apresenta 51,1% e na dentição decídua de 9,6%, em decorrência do desenvolvimento dos dentes permanentes se dar nos primeiros anos de vida. Em relação aos dentes decíduos, existe a teoria de que os elementos imunológicos e genéticos serem responsáveis pelos defeitos de esmalte em doentes celíacos.

Um estudo realizado por Campisi, Liberto e Iacono et al. (2007) identificou um conjunto de defeitos de esmalte numa amostra de 197 pacientes com DC em comparação com o grupo controle que teve um percentual de 9% em 143 indivíduos. Para este estudo, os pacientes com DC foram selecionados com base em testes positivos de anti-tTG e/ou anti-EMA, presença de atrofia nas vilosidades intestinais e hiperplasia das criptas, aumento de linfócitos intra-epiteliais ao ingerir glúten e remissão dos sintomas numa DIG. Os resultados demonstraram a presença equivalente de defeitos de esmalte entre adultos e crianças e, foram identificados defeitos de grau I em 87% dos casos, 11% de grau II e 2% com grau IV.

Outro estudo realizado por Cantekin et al. (2015) teve como objetivo a análise dos defeitos de esmalte em 25 crianças com DC com idades entre os 4 e os 16 anos de idade na Clínica pediátrica da Universidade de Erciyves na Turquia, em comparação com um grupo controle de 25 pacientes. Os resultados demonstraram a prevalência de defeitos de esmalte dentário superior nas crianças com DC do que em crianças saudáveis do grupo controle.

Eriu et al. (2013) realizaram um estudo de investigação para a análise de defeitos de esmalte e, para tal utilizaram uma amostra de 44 pacientes com DC com idade média de 6 aos 16 anos de idade para a detecção de anticorpos anti-gluten (AGA, IgA E iGg e o anticorpo anti-endomísio (EMA9. Os resultados demonstraram a existência de 38,6% de casos com defeitos de esmalte, a presença de 38,6% dos pacientes portadores de duas cópias de alelos e, 40,9% com presença de heterozigose. Em síntese, existe ainda muito trabalho científico a desenvolver na detecção dos defeitos de esmalte em pacientes com DC, seja em crianças ou adultos.

2.3 Manifestações na criança e no adulto

2.3.1 Manifestações na criança

Os defeitos de esmalte como as descolorações, hipoplasias ou as opacidades envolvem os dentes nas crianças com DC. A opacidade é um defeito de mineralização e envolve a alteração na translucidez do esmalte com cor creme a amarelada. A hipoplasia representa um defeito quantitativo associado a uma reduzida quantidade de esmalte e surge como ranhuras e falta parcial ou total do esmalte (Martinez et al., 2012). Todos estes defeitos resultam de fatores ambientais, hereditários ou genéticos, como a prematuridade do nascimento, infeções ou desnutrição em crianças.



Figura 9 – Opacidade em criança com doença celíaca

Defeitos do esmalte dentário num menino de 10 anos de idade, com o diagnóstico de DC ao nascer

Fonte: Avsar, A. e Kalayci, A. (2008). The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease.

A cavidade oral é muito fácil para examinar e determina as lesões características da DC, e pode fornecer uma pista clínica valiosa para o diagnóstico precoce em casos não reconhecidos de doença celíaca, permitindo assim um tratamento imediato com uma dieta sem glúten e restaurar a saúde (Rashid et al., 2011).

A hipoplasia do esmalte é identificada como uma linha horizontal e ranhuras na superfície exterior do dente. Estas linhas demarcam os pontos em que o crescimento do osso foi retomado depois de ter parado. Do mesmo modo, o grau de hipoplasia é proporcional à duração do crescimento (Martinez et al., 2011).



Figura 10 – Hipoplasia dos dentes

Fonte: Slayton, R.L., Warren, J.J., Kanellis, M.J., Levy, S.M. and Islam, M. Prevalence of enamel hypoplasia and isolated opacities in the primary dentition. *Pediatric Dentistry* 23:32-36, 2001

Hipoplasia nos dentes decíduos de leite é extremamente rara já que o feto é geralmente bem nutrido no útero. Um caso de hipoplasia nos dentes do bebê é geralmente um sinal de que o bebê nasceu prematuramente ou foi alimentado no útero de uma mulher muito doente. Hipoplasia nos dentes de crianças pequenas é normalmente uma indicação de que a mãe estava desnutrida.

A principal diferença entre o diagnóstico dos adultos e crianças reside na expressividade clínica da doença no momento do diagnóstico. Alguns estudos demonstraram que o padrão clássico de má absorção clínica é mais frequentemente observado em crianças durante o diagnóstico e, nos adultos observa-se os sintomas clássicos (Vivas et al., 2008).

De igual modo, o diagnóstico de DC baseia-se na presença de anticorpos do soro contra a anti-gliadina desamimada, anti-endomísio ou anticorpos antitransglutaminase de tecido e, o grau das lesões histológicas está correlacionado inversamente com a idade (Vivas et al., 2008). Segundo os autores, o aumento da idade no diagnóstico diminui os títulos de anticorpos e como resultado os danos histológicos são menos acentuados. É bastante comum identificar adultos sem atrofia das vilosidades, demonstrando somente um padrão inflamatório nas biopsias da mucosa do duodeno: enterite linfocítica (Marsh I) ou hiperplasia da cripta acrescentado (Marsh II).

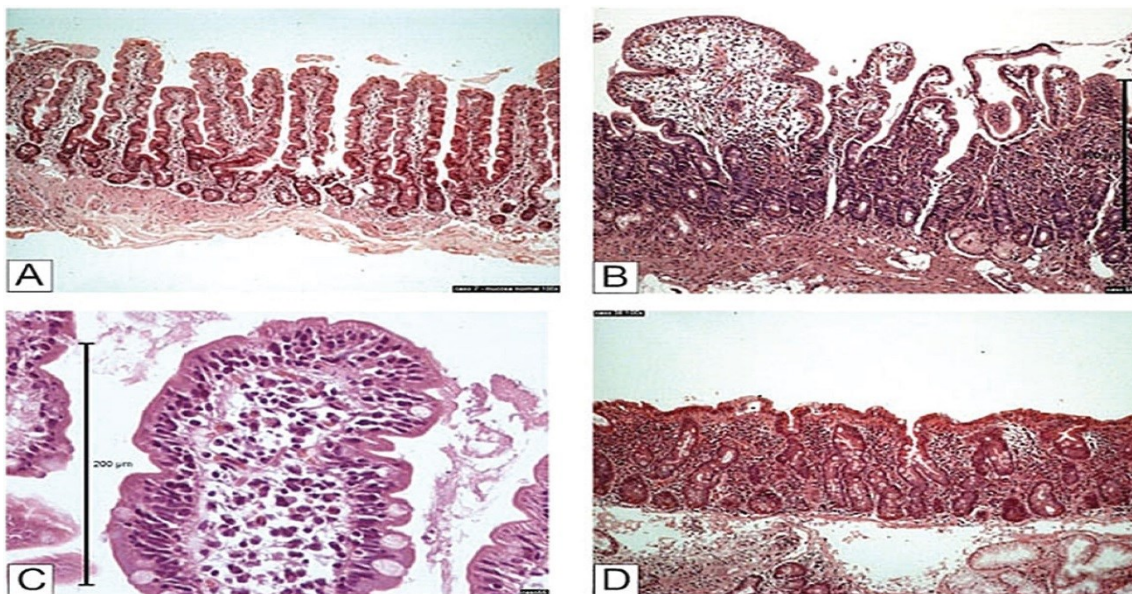


Figura 11 – atrofia de vilosidades

A: mucosa normal com relação vilosidade: cripta preservada e sem linfocitose intraepitelial. HE, 100X; B: Redução da vilosidade: taxa de cripta, atrofia das vilosidades parcial, hiperplasia das criptas e aumento do número de IEL. Padrão destrutivo, atrofia parcial. HE, 100X; C: Detalhe do caso anterior, infiltrado inflamatório e aumento do número de IEL. HE, 400X; D: Inversão de vilo: taxa de cripta, atrofia das vilosidades total, a hiperplasia das criptas e aumento do número de IEL. Padrão destrutivo, atrofia total (mucosa plana). HE, 100X.

Fonte: Rosa et al., 2012

2.3.2 Manifestações no adulto

Os defeitos na formação do esmalte dá-se na idade entre os 6 e os 7 anos, e como tal não são vistos em adultos com DC, somente em casos em que tenham desenvolvido anomalias graves nesta altura. A estimulação de linfócitos pelo glúten na cavidade oral pode ser implicada na fase adulta.

A prevalência geral de defeitos do esmalte dentário em pacientes com doença celiaca com dentição mista ou permanente varia de 9,5% a 95,9% (média 51,1%); em pacientes com dentes decíduos, a prevalência é de 5,8% para 13,3% (média 9,6%). Esta diferença pode ser explicada pelo facto das coroas dos dentes permanentes desenvolverem-se entre o início de vida e o sétimo ano (isto é, após a introdução de glúten na dieta), enquanto o desenvolvimento de dentes decíduos ocorre principalmente no útero (Priovolou et al., 2004).

A sarcoidose é uma desordem granulomatosa multi-sistémica de causa desconhecida que afeta adultos jovens e é mais comum em mulheres e negros. Algumas das manifestações sistémicas mais vistas frequentemente incluem linfadenopatia bilateral, fibrose pulmonar, eritema nodoso sobre a pele, inflamação ocular, inflamação gengival. A maior parte dos pacientes demonstram manifestações orais como aftas e gengivas inflamadas e avermelhadas (Wadhawan et al., 2015).

Alguns casos de sarcoidose são intrabuciais localizada no osso e identificados por radiografia sem expansão.



Figura 12 – Sarcoidose gengival

Paciente com gengivas inchadas e avermelhadas, presença de diagnóstico com DC

Fonte: Wadhawan et al., 2015

Nas últimas décadas a apresentação clínica e a idade do diagnóstico da doença têm vindo a alterar-se pois os seus sintomas são muitas vezes inespecíficos e atípicos, principalmente em crianças com mais idade. Com o advento dos principais marcadores serológicos para a deteção de anticorpos anti-gliadina, antireticulina e anti-endomísio que estão presentes na doença celíaca, consegue-se mais facilmente detetar os quadros atípicos e assintomáticos (Sdepanian et al., 2001).

Desde os anos 1970 que já existia casos clínicos de hipoplasia do esmalte nos pacientes com DC. Este quadro clínico tem sido observado em pacientes celíacos com defeitos do esmalte na dentição permanente, distribuído simétrica e cronologicamente (Aguire et al., 1997).

2.4 Cronologia da erupção dentária e a idade do paciente

A erupção dentária envolve um conjunto de acontecimentos que terminam com o aparecimento da coroa dentária no rebordo gengival. O dente, durante a erupção migra da posição intra-óssea na maxila e mandíbula para a posição funcional, até entrar em oclusão. É este processo que revela a parte do desenvolvimento e crescimento infantil e a cronologia de erupção representa um importante indicador de algumas deficiências influenciadas por fatores genéticos como a doença celíaca (Enwonwu, 1973; Yamaguchi, 2005; Correa et al., 2005).

De acordo com um estudo realizado com crianças de raça negra do Senegal determinou que existe uma sequência e cronologia de erupção: incisivo central (9 a 10 meses), incisivo lateral (11 a 12 meses), primeiro molar (15 a 16 meses), caninos (17 a 18 meses) e segundos molares (21 a 28 meses) (YAN et al., 2001).

Folayan et al. (2007) referem que nas crianças da Nigéria a erupção dentária tem o seu início no 8º mês de vida, com o rompimento dos incisivos centrais inferiores e que, a dentição se encontra completa ao 25º mês, com a erupção dos segundos molares inferiores.

De uma forma geral, os atrasos que se dão na erupção dentária decídua podem estar relacionados com a prematuridade do nascimento e com outras doenças como a doença celíaca (Aktoren et al., 2010).

As diversas alterações existentes na cronologia de erupção dentária podem ser influenciadas pelo estado nutricional infantil, principalmente em ausência de alguns componentes como o cálcio, fósforo ou glúten (Toverud, 1956; Yamaguchi, 2005).

Tendo em conta o exposto refere-se que um episódio de desnutrição durante o primeiro ano de vida como é o caso da ausência de glúten na alimentação, é o suficiente para ocasionar um atraso na erupção decídua (Yamaguchi, 2005).

Para além destes fatores, a cronologia e sequência de erupção decídua pode apresentar forte influência genética, com variações significativas na presença de doenças sistémicas (Folayan et al., 2007; Aktoren et al., 2010).

2.5 Tratamento da doença

A Terapia para a doença celíaca é a adesão a uma dieta isenta de glúten, tem sido considerada para aliviar os sintomas na maioria dos casos, prevenindo de forma eficaz o potencial de complicações (Kurppa et al., 2009; Peraaho et al., 2003).

Tanto a resposta imune-adaptativa como a resposta inata estão envolvidas na patogénese da DC como desordem autoimune crónica. Os indivíduos que são geneticamente suscetíveis expressam o gene HLA, DQ2 ou DQ8. Os complexos de péptido-gliadina tTG desaminada que são apresentados pelo antígeno das células B provocam um aumento da ativação das células T glúten-sensíveis específicas.

A dieta isenta de glúten é dispendiosa e não está acessível em alguns países, o que torna mais difícil o cumprimento do tratamento da doença, e para além deste fator a alta morbilidade e mortalidade em alguns países em relação à DC, identifica que o tratamento dietético com a ausência deste componente pode não ser eficaz. A melhoria histológica não é sempre atingível por alguns pacientes em idade adulta devido à forma atípica da doença (Schneeberger & Lynch, 2004).

De uma forma geral, em indivíduos saudáveis as uniões estreitas das células epiteliais protegem e controlam a exposição dos tecidos para as macromoléculas que pode, induzir um efeito tóxico que passa através das mucosas intestinais. Por seu turno, tem sido demonstrado em alguns estudos científicos que os pacientes com doença celíaca ativa apresentam um defeito nas barreiras epiteliais que leva ao aumento da permeabilidade e à passagem de glúten e alguns antígenos luminiais, especialmente bacterianos (van Elburg et al., 1993; Monsuur et al., 2005).

Alguns estudos identificaram a proteína Zonulin humana como um importante precursor de preheptoglobina-2, como um regulador da permeabilidade epitelial altamente expresso na DC e como fator que contribui para a sua patologia (Fasano et al., 2000 e Wang, 2000).

Esta proteína tem um efeito equivalente à toxina zonula ocludens (ZOT) expressa por *Vibrio cholerae* que prejudica significativamente a integridade das junções das células epiteliais (Fasano, 2000).

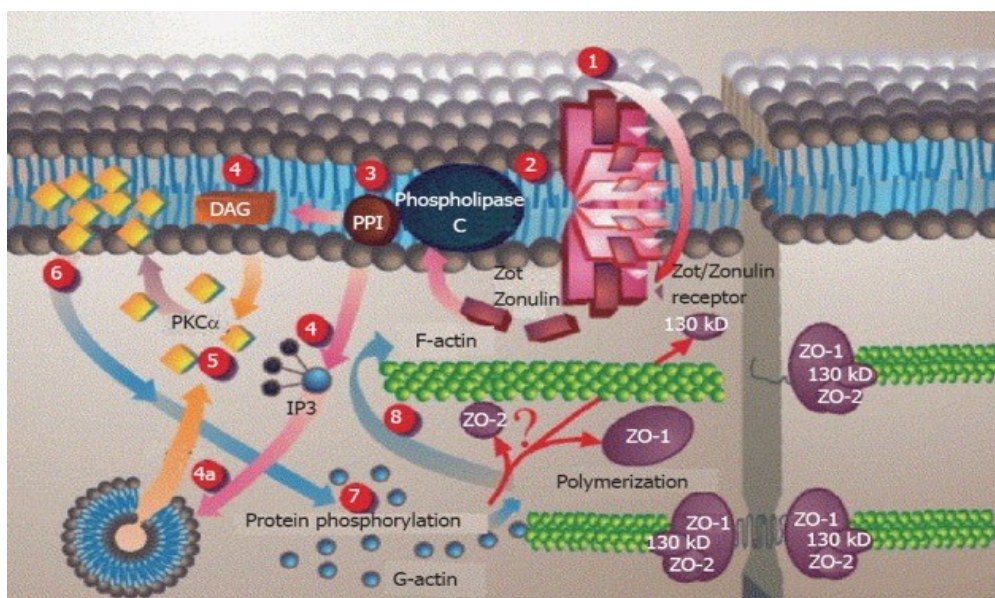


Figura 13- O sinal intracelular mediado ZOT abertura de junções estreitas intestinais

1: Zot interage com um recetor específico da superfície intestinal Zot / Zonulin; 2: Condução a internalização de proteínas; 3: A activação da fosfolipase C; 4: hidrolisa fosfatidil inositol a fosfato de inositol libertar 1,4,5-tris (PPI-3) e diacilglicerol (DAG), quer através de DAG ou (4a), através da libertação de Ca^{2+} intracelular através de PPI-3; 5: A proteína quinase C alfa

(PKC α) é então ativado; 6: Membrana-associado, PKC α ativado catalisa a fosforilação de proteína (s) alvo; 7: Com a polimerização subsequente de solúvel G-actina em F-actina; 8: Esta polimerização faz com que o rearranjo das junções apertadas (TJ) filamentos e deslocamento de proteínas, incluindo [occludens-1 zonula (ZO-1)]. Como resultado, intestinal TJ fica solto. IP3: inositol trifosfato.

A este aspeto salienta-se o estudo de Lammers et al. (2008) que demonstrou que a gliadina e a quimiocina ligam-se a um recetor específico o CXCR3 e libertam Zonulin e como resultado aumentam a permeabilidade intestinal. Por sua vez, um octapéptido derivado de ZOT (EM-1001) que bloqueia a ação do Zonulin.

No sentido de comprovar a eficácia desta medicação, Triparthi et al. (2009) realizaram um estudo com 14 pacientes com doença celíaca em que foi administrado uma dose única de EM-1001 em três dias consecutivos e, comparados com 7 pacientes de um grupo controlo. A permeabilidade intestinal foi medida nos dois grupos e os resultados demonstraram que a permeabilidade intestinal permaneceu intacta após o tratamento, enquanto os efeitos adversos como os sintomas gastrointestinais e marcadores inflamatórios não foram observados.

De acordo com estas observações, Peterson et al. (2007) referem que o uso de antagonistas de Zonulin apresentam uma abordagem terapêutica complementar, embora necessite ainda de alguns estudos mais aprofundados.

Por outro lado, outros estudos foram realizados como a terapêutica da DC, tal como a inibição do tecido de transglutaminase. Com a patogénese da DC, os péptidos de glúten necessitam de ser introduzidos nas células T por se ligarem a moléculas de HLA que estão localizadas na superfície de células apresentadoras de antigénio (Klock et al., 2010).

Através de um processo de desaminação devido ao efeito da transglutaminase tecidular intrínseca 2 (TG2), a conversão de resíduos de glutamina específicos do glutamato resulta num aumento de afinidade de moléculas de HLA ao péptido do glúten. Deste modo, a inibição seletiva de TG2 bloqueia o processo de desaminação e pode assim, constituir uma abordagem terapêutica eficaz no tratamento da DC (Klock et al., 2010).

Atualmente, vários tipos de inibidores competitivos, reversíveis e irreversíveis de TG2 têm sido sugeridos como potenciais compostos para o tratamento da doença celíaca e distúrbios neurológicos (Molberg et al., 2001).

Alguns compostos ativos com elevada potencia para a inibição de TG2 têm sido concebidos para a utilização em estudos experimentais para o tratamento da doença celíaca, embora seja considerado que os resíduos de glutamina são parcialmente modificados (Molberg et al., 2001).

Alguns estudos sugeriram que o 2 - [(2-oxopropil) tio] derivados de imidazol, tais como L-682,777 e R-283, podem ser agentes terapêuticos potenciais para a inibição do TG2 e ativação humana de células T específicos para gliadina (Freund et al., 1994).

De forma complementar, os estudos realizados em populações distintas utilizaram métodos de genética molecular para a identificação de genes causadores de DC, tais como os CLIAC1 no cromossoma 6, CELIAC2 no cromossoma 5q31-33 (Koskinen et al., 2009) CELIAC3 no cromossoma 2q33 e CELIAC4 em 19p13.1 cromossoma (Van Belzen et al., 2003).

Outro dos genes expresso no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) I antígeno da célula é de HLA B8, foi encontrado para a associação de DC da Argélia (Lopes-Vasquez, 2004) Iraque (Dawood et al., 1981 e Turquia (Erkan et al., 1999).

Conclusão

O objetivo principal da presente dissertação é a análise das principais manifestações da doença celíaca.

Ao longo dos últimos anos houve alterações visíveis no início dos sintomas e na apresentação clínica da DC. De acordo com alguns autores, as últimas três décadas têm sido realizados um número substancial de estudos epidemiológicos no sentido de determinar a frequência de DC e surgiram algumas controvérsias em relação aos estudos anteriores, nomeadamente, pelas novas formas de diagnóstico e tratamento.

Através dos estudos analisados concluiu-se que a DC afeta cerca de 1 a 2% da população geral e pode ser diagnosticada em qualquer altura da vida. As suas manifestações clínicas são bastante diversas e a apresentação clássica da doença é atualmente menos frequente, em comparação com anos anteriores, pelo que existe um aumento do número de adultos diagnosticados, bem como da forma de apresentação atípica e silenciosa.

Na maior parte das vezes o diagnóstico é efetuado através de testes serológicos, biópsia duodenal e absorção da remissão clínica e histológica do paciente após a adesão a uma dieta sem glúten.

Sendo que, uma dieta sem glúten continua a ser a única terapêutica mais eficaz contra a DC e com suficiente evidência científica sobre a sua eficácia. Assim, se o glúten não for eliminado da dieta surgem complicações mais graves como a osteoporose e linfoma intestinal.

Espero convictamente que este estudo possa contribuir, em maior ou menor grau, para o enriquecimento da minha experiência pessoal e profissional, que seja um estímulo e motivação para continuar a debruçar-me sobre este género de problemática. Pretendo aprofundar a cada dia que passa os meus conhecimentos de forma a poder aplicá-los na prática visando sempre uma aprendizagem cada vez mais aprofundada.

Recomendações

Na minha opinião, este estudo de investigação mostra que ainda existe um longo trabalho a fazer no âmbito do tratamento da doença celíaca.

Como limitações e sugestões para futuras investigações, apresenta-se algumas considerações. Aquando da recolha de dados no terreno, verificaram-se algumas dificuldades como a disponibilidade e a falta de documentação na parte de legislação sobre o tratamento mais adequado que gostaríamos de ter no nosso trabalho.

Além das sugestões para futuros estudos, anteriormente mencionados ao longo do presente texto, considero interessante desenvolver-se um estudo comparativo entre diversas populações, de países diferentes, nomeadamente, em países da Europa e África, onde a disponibilidade de recursos é bastante distinta.

Bibliografia

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2011). *Imunologia Celular e Molecular*, 7ª ed. Elsevier Ed. Ltda, cap. 14, p. 320-341,

AGUIRRE, J., M.; R. Rodríguez, D. Oribe, and J. C. (1997). Vitoria, “Dental enamel defects in Celiac patients,” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, vol. 84, no. 6, pp. 646–650, 1997.

AINE, L. (1986). Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with celiac disease. *Proc. Fin. dent. Soc., Malden*, v. 82, n. 4, p. 277-9, 1986.

AINE, L. (1996). Coeliac type permanent tooth enamel defects. *An. Med., Philadelphia*, n. 28, p. 9-12, 1996.

ARMSTRONG MJ, ROBINS GG, HOWDLE PD. (2009). Recent advances in coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 25(2):100-09.

AVSAR, A.; KALAYCI, A. G. (2008). The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turkish J. Pediat., Ankara*, v. 50, p. 45-50, jan./feb., 2008.

AKTOREN, O.; TUNA, E.B.; GUVEN, Y.; GOKCAY, G. (2010). A study on neonatal factors and eruption time of primary teeth. *Community Dent Health.*, v. 27, n. 1, p. 52-56, mar.

BORAS VV, Savage NW (2007). Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management., *Aust Dent J.* 52 (1): 10-5.

BRIANI C, SAMAROO D, ALAEDINI A. (2008). Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7(8):644-50.

CANTEKIN, K.; ARSLAN, D.; DELIKAN, E. (2015). Presença e distribuição de defeitos do esmalte dentário, lesões aftosas recorrentes e cárie dentária em crianças com doença celíaca. *Pak J Med Sci*. 2015 May-Jun; 31 (3): 606-609.

CATASSI C, RATSCH IM, FABIANI E, RICCI S, BORDICCHIA F, PIERDOMENICO R, GIORGI PL (1995). High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995, 84(6):672-676.

CRANNEY A, ZARKADAS M, GRAHAM ID, BUTZNER JD, RASHID M, WARREN R, ET AL. (2007). The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52 (4):1087-1095.

CARROCCIO, A.; CAMPISI, G.; IACONO, G. et al. (2007). Oral mucosa of coeliac disease patients produces antiendomysial and antitransglutaminase antibodies: The diagnostic usefulness of an in vitro culture system. *Aliment. Pharmac. Therap.*, Malden, v. 25, p. 1471-7.

CAMPISI, G.; LIBERTO, C. DI.; IACONO, G. et al. (2007). Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment. Pharmac. Therap.*, Malden, v. 26, p. 1529-36.

DAWOOD FH, JABBAR AA, AL-MUDARIS AF, AL-HASANI MH. (1981). Associação dos antígenos HLA com a doença celíaca entre as crianças iraquianas. *Antígenos de tecido*. 1981; 18 :. 35-39 [PubMed]

DONALD A, ANTONIOLI MD. (2003). Celiac Disease: A Progress Report. *Mod Pathol* 2003;16(4):342–346

DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, HAMPEL H, MOLINUEVO JL, BLENNOW K, DEKOSKY ST, GAUTHIER S, SELKOE D, BATEMAN R, et al. (2009). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2009;13:614–629

ERTEKIN V, SELIMOGLU MA, KARDAS F, AKTAS, E. (2005). Prevalence of CD in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 689–691.

ERRIU, G. M. ABBATE, F. M. G. PILI, F. NOVARA, G. ORRÙ, C. MONTALDO, V. PIRAS, AND LEVRINI, L. (2013). Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. Volume 2013, Article ID 389590, 5 pages

FASANO A, NOT T, WANG W, et al.(2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000; 355:1518–9. [PubMed: 10801176]

Fleischmannova J, Matalova E, Tucker AS, Sharpe PT. (2008). Mouse models of tooth abnormalities. *Eur J Oral Sci* 2008;116:1–10.

FOLAYAN, M.; OWOTABE, F.; ADEJUYIGBE, E.; SEN, S.; LAWAL, B.; NDUKWE, K. The timing of the primary dentition in Nigerian children. *Am J Phys Anthropol.*, v. 134, n. 4, p. 443-448, dec.

GHAFFAR A.NAGARKATTI P. Tolerância e Autoimunidade - Cap. 16 - Out. 2009. <http://pathmicro.med.sc.edu/Portuguese/immuno-port-chapter16.htm>

GRANUCCI F, ZANONI I, RICCIARDI-CASTAGNOLI P. (2008). Central role of dendritic cells in the regulation and deregulation of immune responses. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:1683-97.

GREEN PHR AND JONES R. (2006). “Celiac Disease: A Hidden Epidemic” 1st ed. William Morrow (an imprint of HarperCollins Publishers), 2006.

GREEN PH, CELLIER C. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357: 1731–1743.

GREEN PHR AND CELLIER C. (2007). “Celiac disease.” *Med.*, 357(17): 1731-1743; 2007.

HEREDIA P C, CASTRO P F, PALMA H J. (2007). Adult celiac disease. *Enfermedad celíaca del adulto*. 2007; 135(9):1186-94.

HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABÓ I, MEARIN M, PHILLIPS A, SHAMIR R, et al. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.

KAGNOFF MF. (2005). Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Suppl 1):S10-8.

KOTZE LMS. Distúrbios entéricos da absorção. In: Dani R. *Gastroenterologia essencial*. Rio de Janeiro:

GUANABARA K. (1998). p.211-24. 3. Guevara GP. Enfermedad celíaca. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73(4):394-7.

HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABÓ I, MEARIN M, PHILLIPS A, SHAMIR R, et al. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.

KOSKINEN LL, EINARSDOTTIR E, KORPONAY-SZABO IR, KURPPA K, K KAUKINEN, SISTONEN P, POCSAI Z, SZÉLES L, R ADÁNY MAKI M, et al. (2009). Belas mapeamento do locus CELIAC2 no cromossoma 5q31-q33 nas populações finlandesas e húngaros. *Antígenos de tecido*. 2009; 74 : 408-416. [PubMed]

LÄHTEENOJA H, TOIVANER A, VIANDER M, MAKI M, IRJALA K, RAIHA I, et al. (1998). Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106(5):899-906.

LÓPEZ-VÁZQUEZ A, FUENTES D, RODRIGO L, GONZÁLEZ S, MORENO M, FERNÁNDEZ E, MARTÍNEZ-BORRA J, REGIÃO LÓPEZ-LARREA C. (2004). MHC classe I desempenha um papel no desenvolvimento de diversas formas clínicas da doença celíaca em uma população saharai. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 : 662-667. [PubMed]

MADRID RB, ET al. (2002). Complicación asociada a la enfermedad celíaca. *Med Interna*. 2002; 19:81-4.

MARTÍNEZ GÓMEZ TP, GUINOT JIMENO F, BELLET DALMAU LJ, GINER TARRIDA L. (2012). Prevalence of molar-incisor hypomineralisation observed using transillumination in a group of children from Barcelona (Spain). *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2012; 22: 100-109.

MAKI, L. AINE, V. LIPANEN, AND S. KOSKIMIES, (1991). “Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients,” *The Lancet*, vol. 337, no. 8744, pp. 763–764.

MESSADI DV, YOUNAI F. (2010). Aphthous Ulcers. *Dermatologic Therapy*. 2010;23: 281-90.

Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet*. 2005; 37:1341–4. [PubMed: 16282976]

MOWAT AM. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Rev Immunol.*, v.3, p.331–341, 2003

NIEDERGANG, F., AND KWEON, M.N. (2005) New trends in antigen uptake in the gut mucosa. *Trends Microbiol* 13: 485–490.

PERON JP, DE OLIVEIRA AP, RIZZO LV. (2009). It takes guts for tolerance: the phenomenon of oral tolerance and the regulation of autoimmune response. *Autoimmun Rev.*, v. 9, p.1–4, 2009.

NOT T, HORVATH K, HILL ID, PARTANEN J, HAMMED A, MAGAZZU G, FASANO A. (1998). Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33(5):494-498.

PALUCA AK, BLANCK JP, BENNETT L, PASCUAL V, BANCHEREAU J. (2005). Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:3372-7.

PEKKA C. et al. (2002). Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):464-483.

QUINN CJ, COTTER PE, STEVENS FM, O'KEEFFE ST. (2006). Coeliac disease in the older patient. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2006; 16(4):291-300.

RASHID M, ZARKADAS M, ANCA A, LIMEBACK H. (2011). Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc* 2011;77: b39.

Richa Wadhawan, Yehoshuva Reddy, Puneet Raj Singh Khurana, Nitin Khanduri, Gaurav Solanki. (2015). ORAL MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL DISEASE, AN INDICATOR FOR EARLY DIAGNOSIS: AN OVERVIEW. Richa Wadhawan et al. / *International Journal of Biopharmaceutics*. 2015; 6(1): 5-12.

Riddle MS, Murray JA, and Porter CK. "The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population." *Am. J. Gastroenterology.*, 107(8): 1248-1255; 2012.

Rodrigo SL, Fuentes AD, Pérez MI, Alvarez MN, Niño GP, De Francisco GR, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2011;103(5):238-44.

Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009; 137(3):834-40, 40 e1-3.

Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2010; 26(2):116-22.

Santin I, Castellanos-Rubio A, Aransay AM, Castaño L, Vitoria JC, Bilbao JR. The functional R620W variant of the PTPN22 gene is associated with celiac disease. *Tissue Antigens*. 2008; 71(3):247-49.

Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(4): 474-478.

Ship JÁ, Mich AA. Recurrent aphthous stomatitis: An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1996; 81(2): 141-7

Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286:C1213–28. [PubMed: 15151915]

Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:407-413.

Tack GJ, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010;7(4):204-13.

TOVERUD, G. The influence of war and post-war conditions on the teeth of Norwegian school children: eruption of permanent teeth and status of deciduous dentition. *Milbank Mem Fund Q.*, v. 34, n. 4, p. 355-430, oct., 1956.

W. K. Seow, “Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review,” *ASDC Journal of Dentistry for Children*, vol. 58, no. 6, pp. 441–452, 1991.

Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010;139(1):112-9.

Wang L, Brier MR, Snyder AZ, Thomas JB, Fagan AM, Xiong C, Benzinger TL, Holtzman DM, Morris JC, Ances BM. Cerebrospinal fluid Aβ₄₂, phosphorylated Tau₁₈₁, and resting-state functional connectivity. *JAMA neurology*. 2014;70:1242–1248.

YASAR, I.; YASAR, B.; ABUT, E. et al., Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Turk J. Gastroent., Yil Balgat*, v. 23, n. 1, p. 14-8, 2011.

Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW and Monarch E. “Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group.” *Dig. Dis. Sci.*, 48(4): 761-764; 2003.

Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S385-S95.

van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(3 SPEC. ISS.):323-39.

Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Gutierrez S. Idade relacionadas com a clínica, sorológica, e histopatológicos de doença celíaca. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 : 2360-2365 ;

van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, et al. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut*. 1993; 34:354–7. [PubMed: 8472983]

Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, Bardoel AF, Mulder CJ, Pearson PL, Houwen RH, Wijmenga C. Um grande lugar não-HLA nos mapas da doença celíaca no cromossomo 19. *Gastroenterology*. 2003; 125 : 1032-1041 .

Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, et al. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000; 113(Pt 24):4435–40. [PubMed: 11082037]

Fasano A, Uzzau S. Modulation of intestinal tight junctions by Zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. *J Clin Invest.* 1997; 99:1158–64. [PubMed: 9077522]

Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008; 135:194–204. e3. [PubMed: 18485912]

Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *PNAS.* 2009; 106:16799–804. [PubMed: 19805376]

Klöck C, Jin X, Choi K, et al. Acylideneoxoindoles: A new class of reversible inhibitors of human transglutaminase 2. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010 Dec 16.

van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, Pena SA, Koning F. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *Eur J Immunol.* 1999; 10:3133–9. [PubMed: 10540324]

Molberg O, McAdam S, Lundin KE, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol.* 2001; 31:1317–23. [PubMed: 11465088]

Freund KF, Doshi KP, Gaul SL, et al. Transglutaminase inhibition by 2-[(2-oxopropyl)thio]imidazolium derivatives: mechanism of factor XIIIa inactivation. *Biochemistry.* 1994; 33:10109–19. [PubMed: 7914744]