



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

DOENÇA CELÍACA E MANIFESTAÇÕES ORAIS NO PACIENTE PEDIÁTRICO

[Celiac disease and oral manifestations in pediatric patients]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Diana Sofia Fernandes Pinto

Orientador:

Doutora Viviana Marisa Pereira Macho

Junho 2024

DOENÇA CELÍACA E MANIFESTAÇÕES ORAIS NO PACIENTE PEDIÁTRICO

[Celiac disease and oral manifestations in pediatric patients]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Diana Sofia Fernandes Pinto

Orientador:

Doutora Viviana Marisa Pereira Macho

Junho 2024

Primeiramente a mim, por todo o esforço, coragem, dedicação, força de vontade, por todas as vezes que me debati a desistir do curso, de repreender-me a mim própria, todos os ataques de choro, noites mal dormidas e todos os ataques de raiva. TODOS valeram a pena!

A elas, à minha mãe e à minha irmã! Não era o que sou sem vocês.

A ti mãe, por desde pequena nunca teres desistido de mim, por querereres sempre o melhor para mim e por sempre estares do meu lado nos bons e maus momentos.

A ti sis, pelo companheirismo, pelo teu altruísmo, inspiras-me todos os dias a ser mais e melhor. Obrigada por me demonstrares todos os dias o quanto me amas! *Always together never apart, maybe in distance but never by heart.*

Ao meu Francisquinho, que durante 20 anos alegrou os meus dias com a sua revelia e com as constantes demonstrações de amor. Foste o melhor gatinho do mundo.

Ao meu binômio, Rafael Alves, agradeço a Deus todos os dias por ele te ter metido na minha vida obrigada por estes 5 anos! Obrigada por teres sido o meu rochedo com a tua calma, compaixão, compreensão pela tua entrega e simpatia. Obrigada pelo teu sentido de humor, alegraste os meus dias. Vai ser para sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Viviana Macho, por todo o conhecimento que partilhou comigo, pelo seu lado carismático e por todas as vezes que me incentivou a ser mais. Almejo um dia ser igual. Obrigada por me fazer sentir apta para o mundo profissional.

A todos os professores da Universidade Fernando Pessoa, que de alguma forma ou de outra impactaram positivamente o meu percurso académico, pela disponibilidade demonstrada durante estes 5 anos, obrigada por me permitiram chegar tão longe.

RESUMO

A doença celíaca é uma doença autoimune induzida pela ingestão do glúten em indivíduos geneticamente predispostos, diagnosticada mais frequentemente em crianças com sintomas gastrointestinais típicos, mas observa-se que muitos pacientes pediátricos apresentam a doença na forma assintomática. Esta revisão sistemática tem como principal objetivo informar os médicos dentistas sobre a sua importância no reconhecimento das manifestações orais da doença celíaca nos pacientes pediátricos, respondendo à seguinte questão: “O paciente pediátrico com doença celíaca apresenta maior prevalência de manifestações orais?”. Desta forma, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Scielo*, *Cochrane Library* e *Lilacs*. Foram utilizadas combinações de palavras-chave *MeSH* com o marcador booleano “AND” e “OR”: “oral manifestations”, “celiac disease”, “pediatric dentistry”, “enamel defects”, “caries” e “oral aphthous”. Foram abrangidos estudos realizados em crianças com doença celíaca confirmada. Dos 241 artigos iniciais, foram incluídos 14 estudos que consideravam os objetivos propostos. Verificou-se que as principais manifestações orais encontradas foram a estomatite aftosa recorrente e os defeitos de esmalte dentário. São ainda relatadas atraso na erupção dentária, queilite angular, glossodinia e xerostomia. Existem diversas manifestações orais na doença celíaca, que juntamente com a história clínica, o médico dentista pode ser a chave para diagnosticar formas silenciosas da doença celíaca.

Palavras-chave: “manifestações orais”, “doença celíaca”, “odontopediatria”, “defeitos de esmalte”, “cárie”, “aftas orais”.

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune disease induced by gluten ingestion in genetically predisposed individuals, diagnosed more frequently in children with typical gastrointestinal symptoms, but it is observed that many pediatric patients present with the disease in the asymptomatic form. The main objective of this systematic review is to inform dentists about their importance in recognizing the oral manifestations of celiac disease in pediatric patients, answering the following question: "Does pediatric patients with celiac disease have a higher prevalence of oral manifestations?". A literature search was conducted in the PubMed, Scielo, Cochrane Library and Lilacs databases. Combinations of MeSH keywords with the Boolean marker "AND" and "OR" were used: "oral manifestations", "celiac disease", "pediatric dentistry", "enamel defects", "caries" and "oral aphthous". We include studies conducted in children with confirmed celiac disease. Of the initial 241 articles, 14 studies that met the proposed objectives were included. The main oral manifestations found are recurrent aphthous stomatitis and tooth enamel defects. Delayed tooth eruption, angular cheilitis, glossodynia, and xerostomia have also been reported. There are various oral manifestations in celiac disease, which, along with the clinical history, can enable the dentist to be key in diagnosing silent forms of celiac disease.

Keywords: “oral manifestations”, “celiac disease”, “pediatric dentistry”, “enamel defects”, “caries”, “oral aphthous”.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	1
II. METODOLOGIA.....	3
1. Desenho do estudo.....	3
2. Fontes de informação e estratégia de pesquisa.....	3
3. Seleção dos artigos e critérios de elegibilidade	4
4. Risco de viés (avaliação crítica metodológica)	5
5. Resultados.....	6
III. REVISÃO DA LITERATURA	11
1. Doença celíaca.....	11
2. Etiologia	11
3. Diagnóstico.....	12
4. Subtipos de doença celíaca	12
5. Sintomas	13
6. Tratamento.....	14
7. Manifestações Orais	15
i. Estomatite aftosa recorrente.....	16
ii. Defeitos no esmalte dentário	16
iii. Queilite Angular.....	17
iv. Boca ardente.....	18
v. Alterações na língua.....	18
vi. Atraso na erupção dentária.....	18
IV. RESULTADOS.....	19
V. DISCUSSÃO	33
VI. CONCLUSÃO.....	39
VII. BIBLIOGRAFIA	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos	7
---	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 : Modelo PECO para a formulação da questão clínica.	3
Tabela 2 : Resultados obtidos nas diferentes bases de dados.	6
Tabela 3 : Avaliação crítica metodológica dos estudos transversais.	8
Tabela 4 : Avaliação crítica metodológica dos estudos de corte.....	9
Tabela 5 : Avaliação crítica metodológica dos estudos de caso-controlo	10
Tabela 6 : Defeitos no esmalte segundo Aine.	17
Tabela 7 : Classificação de Marsh.	19
Tabela 8 : Resumo dos artigos selecionados.	25
Tabela 9 : Manifestações orais relatadas nos estudos selecionados.	30

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

AGY – *Anti-glyadin antibody* (Anticorpo anti-gliadina)

APC – *Antigen presented cells* (Células apresentadoras de antígenos)

CPOD – Índice cujas siglas correspondem a “cariado”, “perdido” e “obturado” de dentes permanentes calculado por dente

DAI – *Dental Aesthetic Index* (Índice de estética dentária)

DC – Doença celíaca

DED – Defeitos de esmalte dentário

EAR – Estomatite aftosa recorrente

GC – Grupo controlo

HLA – *Human leucocitary antigen* (Antígeno leucocitário humano)

HMI – Hipoplasia molar incisivo

IFN – Interferão

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

mAbs – Anticorpos monoclonais

MD – Maturidade dentária

PECO – *Population, Exposure, Comparison, Outcome* (População, exposição, comparação, resultado)

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PUFA – Índice cujas siglas correspondem dentes gravemente cariados com envolvimento pulpar visível (P), ulceração causada por fragmentos de dentes deslocados (U), fístula (F) e abscesso (A).

TNF – *Tumor necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)

Treg – Células T reguladoras

tTG – Transglutaminase tecidual

I. INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma doença caracterizada por uma atrofia parcial ou total das vilosidades, hiperplasia das criptas, levando a que ocorra uma má absorção dos nutrientes tais como o ferro, cálcio ou vitaminas (Leonard et al., 2017). Esta atrofia é provocada pela presença de glúten que ativa mecanismos imunológicos (Elli et al., 2015).

A sua prevalência varia de país para país, sendo estimada em 0,5% -1% mas existindo uma grande quantidade de pessoas não diagnosticadas e não tratadas (Al-Bawardy et al., 2017; Caio et al., 2019; Lucchese et al., 2023). A prevalência da doença celíaca é exemplificada como um iceberg onde apenas a ponta representa os casos diagnosticados e por isso pode-se apresentar em quatro formas diferentes: clássica, atípica, silenciosa e latente (Weiser et al., 2023).

Em Portugal, o estudo mais recente efetuado, em 2018, obteve uma prevalência de 1:162 pelo que se estima que 1% da população portuguesa seja celíaca. No entanto, crê-se que existam apenas cerca de 15.000 celíacos diagnosticados, o que indica que é uma doença bastante subdiagnosticada que merece ser rastreada caso a pessoa tenha alguns dos sintomas referidos ou pertença ao grupo de risco. Assim sendo, estima-se que existam entre 85.000 a 100.000 celíacos por diagnosticar em Portugal (Associação Portuguesa de Celíacos, n.d).

Os sintomas típicos são dor abdominal, diarreia, vómitos, náuseas e perda de peso (Ludovichetti et al., 2022; Weiser et al., 2023b). Contudo, alguns doentes apresentam sintomas atípicos como anemia, osteoporose, irregularidades menstruais e infertilidade (Laurikka et al., 2018; Lucchese et al., 2023).

O diagnóstico da doença é um processo complexo devido à heterogeneidade das manifestações clínicas (Husby et al., 2020) sendo que o diagnóstico final deve ser baseado na biópsia, que identifica as características da atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas (Ensari & Marsh, 2019).

A doença celíaca é uma das hipersensibilidades alimentares mais comuns do mundo. Além das manifestações a nível intestinal, apresenta manifestações extra-intestinais que por vezes podem ser o primeiro sinal para o diagnóstico da doença, como é o caso das manifestações orais (Van Gils et al., 2017; Weiser et al., 2023).

As principais manifestações orais são defeitos de esmalte dentário (DED), estomatite aftosa recorrente (EAR), cárie, queilite angular, glossite e atraso na erupção dentária (Alsadat et al., 2021; Lucchese et al., 2023; Macho et al., 2017; Sahin, 2021; Weiser et al., 2023).

Algumas manifestações orais podem ser indicativas da presença da doença celíaca, pelo que, o médico dentista pode desempenhar um papel fundamental no auxílio do diagnóstico da doença em indivíduos que apresentam formas silenciosas. Sendo assim, tornou-se pertinente saber quais as alterações que podem existir na cavidade oral já que são importantes, não só no diagnóstico da doença como também ajuda no controlo das manifestações orais e consequentemente melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde oral.

Esta revisão sistemática tem como principal objetivo informar os médicos dentistas sobre a sua importância no reconhecimento das manifestações orais da doença celíaca nos pacientes pediátricos, respondendo à seguinte questão: “O paciente pediátrico com doença celíaca apresenta maior prevalência de manifestações orais?”

II. METODOLOGIA

1. Desenho do estudo

O protocolo relativo à metodologia desta revisão sistemática encontra-se registado sob o número 542697 na plataforma PROSPERO e foi de encontro às guidelines PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Shamseer et al., 2015).

A questão clínica formulada para a prossecução dessa revisão sistemática foi baseada na estratégia PECO (*Population, Exposure, Comparison, Outcome*) utilizada nas revisões sistemáticas, para definir a pergunta de pesquisa (Tabela 1). A questão clínica foi: O paciente pediátrico com doença celíaca apresenta maior prevalência de manifestações orais?

Tabela 1

Modelo PECO para a formulação da questão clínica.

População	População pediátrica até aos 18 anos de idade
Exposição	Apresentar doença celíaca confirmada
Comparação	Crianças sem doença celíaca
Outcome	Presença ou ausência de manifestações orais

2. Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed, Scielo, Cochrane Library e Lilacs*. Foram utilizadas combinações de palavras-chave *MeSH* com o marcador booleano “AND” e “OR”: “*oral manifestations*”, “*celiac disease*”, “*pediatric dentistry*”, “*enamel defects*”, “*caries*” e “*oral aphthous*”. Nos filtros de pesquisa foi selecionado o “*free full text*”, limite temporal de 2014-2024 e idiomas português, inglês e espanhol.

Para a escolha dos artigos foram aplicados critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: estudos realizados em crianças com idade inferior a 18 anos com doença celíaca confirmada e que abordassem manifestações orais; estudos transversais, estudos caso-controlo e estudos de cohort retrospectivos.

Critérios de exclusão: estudos realizados em adultos ou crianças sem doença celíaca confirmada; estudos realizados em crianças com doença celíaca, mas com outras doenças sistêmicas associadas; meta-análises e revisões sistemáticas.

3. Seleção dos artigos e critérios de elegibilidade

Uma avaliação preliminar dos títulos e resumos dos artigos foi realizada para determinar que artigos atendiam aos objetivos do estudo, e os artigos irrelevantes e duplicados foram removidos. Todos os artigos que se encontravam completos foram lidos na íntegra após a fase de identificação inicial, a fim de verificar a elegibilidade. Dois investigadores (DP, VM) independentes fizeram a triagem e a extração da informação, aplicando os critérios de elegibilidade aos artigos considerados. No caso de discrepâncias relativas à seleção, as mesmas foram resolvidas por consenso.

Critérios de elegibilidade:

Tipologia do estudo: estudos transversais, estudos caso-controlo e estudos de cohort retrospectivos.

Participantes incluídos: População pediátrica com idade inferior a 18 anos com doença celíaca confirmada.

Participantes excluídos: População adulta; crianças sem doença celíaca confirmada; estudos realizados em crianças com doença celíaca, mas com outras doenças sistêmicas associadas; meta-análises e revisões sistemáticas.

Tipo de exposição: Apresentar doença celíaca confirmada.

Outcome primário: defeitos de esmalte dentário, ulcerações aftosas recorrentes e xerostomia.

Outcome secundário: queilite angular, glossite atrófica, língua geográfica, glossodinia e atraso na erupção.

A estratégia para extração dos dados foi previamente estabelecida, sendo definida com base no desenho e tipo do estudo, características das amostras, outcome avaliado e como foi medido, análise estatística, incluindo o ajuste para fatores de confundimento, resultados gerais e força da associação. Os dados foram extraídos dos artigos tal como estavam descritos nos estudos.

Para a revisão da literatura incluiu-se artigos que se encontravam fora dos limites temporais estabelecidos, pelo fato de serem relevantes para a execução deste trabalho científico. Esta revisão foi constituída por 43 artigos.

4. Risco de viés (avaliação crítica metodológica)

Foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de todos os artigos incluídos, utilizando três ferramentas elaboradas pelo Joanna Briggs Institute: “*Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*” para estudos transversais, “*Checklist for Case Control Studies*” para estudos caso-controle e “*Checklist for Cohort Studies*” para os estudos de cohort retrospectivos (Moola et al., 2020).

Todas as revisões sistemáticas incorporam um processo de crítica ou avaliação das evidências da pesquisa. O objetivo desta avaliação foi avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar até que ponto o estudo abordou a possibilidade de viés na sua concepção, condução e análise.

Todos os artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática foram submetidos a avaliação rigorosa por dois avaliadores críticos (DP, VM). Os resultados desta avaliação foram usados para transmitir a síntese e interpretação dos resultados do estudo. Foi necessário incluir um terceiro avaliador (CM) para desempate em situações de inconcordância entre os outros dois avaliadores. Para avaliação das evidências da pesquisa foi preenchido o formulário com as ferramentas de avaliação crítica do JBI (Moola et al., 2019) pelos três avaliadores (VP, VM, CM).

As ferramentas são constituídas, respetivamente, por 8, 10 e 11 parâmetros de avaliação, que levam os examinadores a percorrer a totalidade dos artigos, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “*Yes*”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação em avaliação; “*No*”, quando o artigo não possui qualquer referência à informação em avaliação, “*Unclear*”, em casos nos quais a informação em

avaliação está apenas mencionada de forma parcial, “*Not applicable*” quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação por determinantes metodológicas.

5. Resultados

No levantamento bibliográfico preliminar nas bases de dados eletrônicas obtiveram-se 241 artigos. A estratégia da pesquisa é apresentada na tabela 2.

Tabela 2

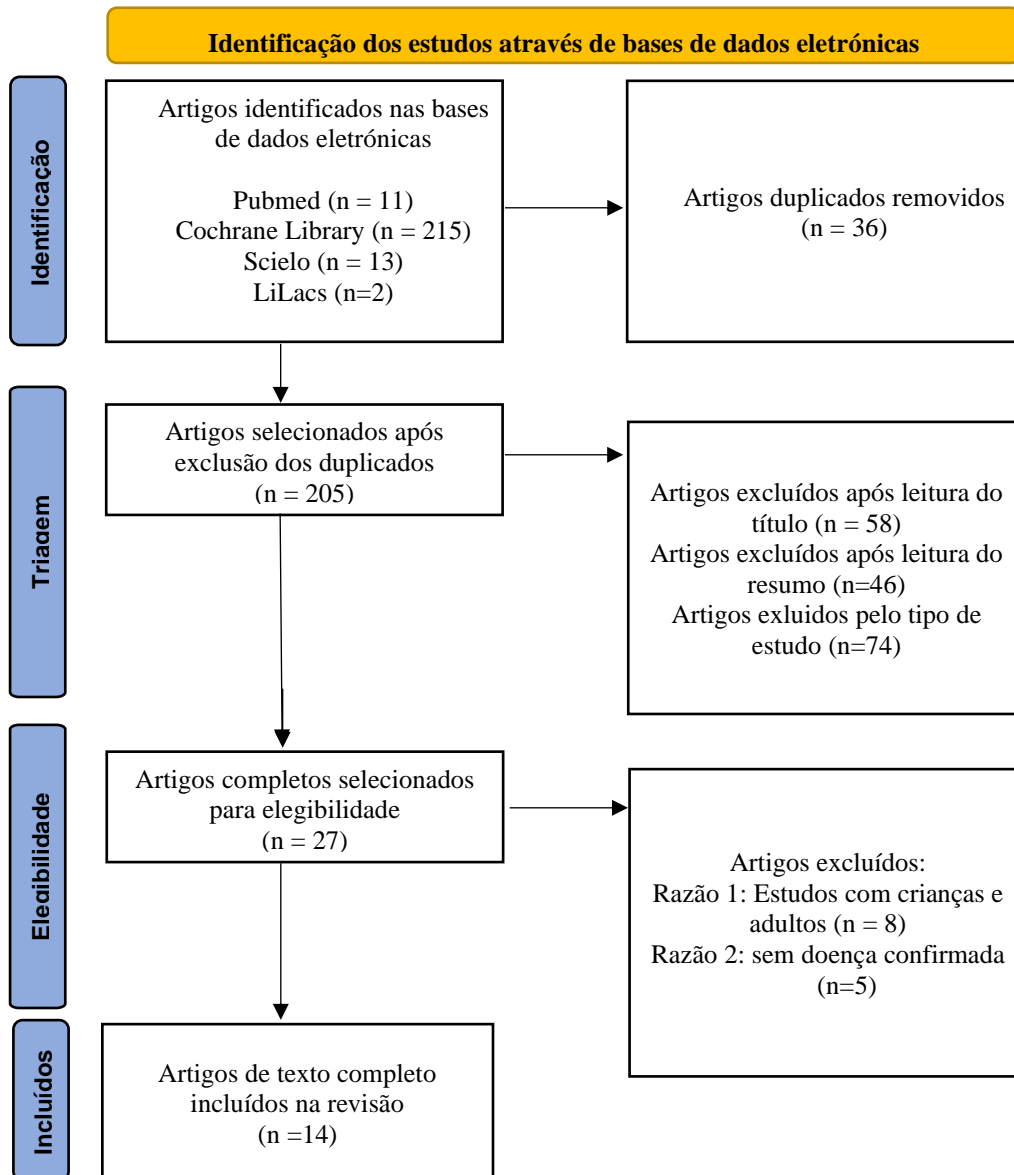
Resultados obtidos nas diferentes bases de dados.

Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
PubMed	(Celiac disease) AND (pediatric dentistry) AND ((oral disease) OR (oral manifestations)) AND ((enamel) OR (caries))	11
Scielo	(Celiac disease) AND (pediatric dentistry) AND ((oral disease) OR (oral manifestations)) AND ((enamel) OR (caries))	13
Cochrane Library	Celiac disease, children, oral manifestations	215
Lilacs	(Celiac disease) AND (pediatric dentistry) AND ((oral disease) OR (oral manifestations)) AND ((enamel) OR (caries))	2

Depois de ter encontrado os artigos apropriados, uma seleção de artigos foi feita para esclarecer as manifestações orais da doença celíaca em pacientes pediátricos. As instruções do PRISMA foram seguidas ao longo do processo de seleção dos artigos. Após a remoção dos artigos duplicados (36), ficou-se com 205 artigos. Foram excluídos 58 artigos após leitura dos títulos, 46 após leitura do resumo e 74 artigos pelo tipo de estudo, tendo sido eliminados 104 artigos. Então selecionaram-se 27 artigos para a leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade escolhidos. No final verificou-se um total de 14 artigos (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos.



O instrumento ou ferramenta utilizada para avaliar o risco de viés, rigor ou qualidade deste estudo foi a pontuação total de corte ser superior ou igual a 4 (4/8) no caso de estudos transversais. Neste estudo foram excluídos estudos com pontuação menor que 3; a inclusão de pontuação superior ou igual a 4 e inferior ou igual a 6 foi considerado artigos de qualidade moderada e a pontuação superior ou igual a 7 foi considerado artigos de alta qualidade (Aromataris & Munn, 2020). Verificou-se que os 4 artigos transversais eram artigos de qualidade moderada, sendo todos incluídos na revisão sistemática (Tabela 3).

Tabela 3*Avaliação crítica metodológica dos estudos transversais.*

Autor/Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	N Yes
Elbek-Cubukcu et al. (2023)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	5
Bıçak et al. (2018)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	5
Saraceno et al. (2016)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	5
Bramanti et al. (2014)	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	5

Nota: Q1 - Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?; Q2- Os sujeitos do estudo e o contexto foram descritos em pormenor?; Q3- A exposição foi medida de forma válida e fiável?; Q4- Foram utilizados critérios objetivos e normalizados para a medição da condição?; Q5- Foram identificados os fatores de confusão?; Q6- Foram indicadas as estratégias para lidar com os fatores de confusão?; Q7- Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?; Q8- Foi utilizada uma análise estatística adequada? Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not applicable: não aplicável.

Na análise dos estudos de coorte foi considerado a pontuação total de corte ser superior ou igual a 5 (5/11). Neste estudo foram excluídos estudos com pontuação menor que 4; a inclusão de pontuação superior ou igual a 5 e inferior ou igual a 7 foi considerado artigos de qualidade moderada e a pontuação superior ou igual a 8 foi considerado artigos de alta qualidade (Aromataris & Munn, 2020). Verificou-se que os 2 artigos de coorte eram artigos de qualidade moderada. Os 2 artigos foram incluídos na revisão (Tabela 4). Na análise dos estudos caso-controlo de foi considerado a pontuação total de corte ser superior ou igual a 4 (4/10). Neste estudo foram excluídos estudos com pontuação menor que 3; a inclusão de pontuação superior ou igual a quatro e inferior ou igual a 6 foi considerado artigos de qualidade moderada e a pontuação superior ou igual a 7 foi considerado artigos de alta qualidade (Aromataris & Munn, 2020). Verificou-se que os 8 artigos de caso-controlo, 5 eram artigos de qualidade moderada e 3 eram artigos de alta qualidade. Os 8 artigos foram incluídos na revisão (Tabela 5). Após avaliação crítica metodológica verificou-se que os 14 artigos foram todos incluídos na revisão sistemática tendo em conta que cumpriam os requisitos na sua conceção, condução e análise.

Tabela 4*Avaliação crítica metodológica dos estudos de coorte.*

Autor/ Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	N Yes
Ludovichetti et al. (2022)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes	Not applicable	Unclear	Not applicable	Yes	5
Moreau et al. (2021)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	7

Nota: Q1 - Os dois grupos são semelhantes e retirados da mesma população?; Q2- A exposição foi medida de forma similar?; Q3- A exposição foi medida de forma válida e fiável?; Q4- Foram identificados os fatores de confusão?; Q5- Foram indicadas as estratégias para lidar com os fatores de confusão?; Q6- Os participantes estavam livres da condição no início do estudo?; Q7- Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?; Q9- O acompanhamento foi suficientemente longo para a condição ocorrer ?; Q10- Existem estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto ?; Q11- Foi utilizada uma análise estatística adequada? Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not applicable: não aplicável.

Tabela 5*Avaliação crítica metodológica dos estudos de caso-controlo.*

Autor/Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	N Yes
Alsadat et al. (2021)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	8
Shahraki et al. (2019)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	8
Alamoudi et al. (2020)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	6
Macho et al. (2020)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8
Macho et al. (2019)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	6
Zoumpoulakis et al. (2019)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	6
de Carvalho et al. (2015)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	6
Catekin et al. (2015)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Not aplicable	Yes	6

Nota: Q1 - Os dois grupos são comparáveis?; Q2- Os casos e controlos foram pareados apropriadamente?; Q3- Foram utilizados os mesmos critérios para identificar casos e controlos ?; Q4- A exposição foi medida de forma válida e fiável?; Q5- A exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos ?; Q6- Foram identificados os fatores de confusão?; Q7- Foram indicadas as estratégias para lidar com os fatores de confusão?; Q8- Os resultados foram medidos de forma válida e fiável para casos e controlos?;Q9- O período de exposição foi longo o suficiente para ser significativo ?;Q10- Foi utilizada uma análise estatística adequada?Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not aplicable: não aplicável.

III. REVISÃO DA LITERATURA

1. Doença celíaca

A doença celíaca é uma doença caracterizada pela intolerância permanente ao glúten que resulta em deterioração da mucosa do intestino delgado causados por um mecanismo autoimune. O glúten é uma proteína rica em prolina e glutamina presente no trigo (gliadina), cevada (hordeína) e centeio (secalina) (Ludovichetti et al., 2022; Macho et al., 2017).

Em diferentes partes do mundo, a sua prevalência foi estimada em aproximadamente 0,5%-1% (Al-Bawardy et al., 2017; Caio et al., 2019; Lucchese et al., 2023; Van Gils et al., 2017). A maior prevalência é na Europa (0,8%) e na Oceania (0,8%) e a mais baixa é na América do Sul (0,4%) (Sahin, 2021). Contudo uma grande parte da população pode sofrer de doença celíaca não detetada (Weiser et al., 2023).

2. Etiologia

A doença celíaca é uma doença autoimune única, pois os seus principais elementos genéticos (antigénio leucocitário humano (HLA-DQ2 e HLA-DQ8)), o autoantigénio envolvido (transglutaminase tecidual (tTG)) e o gatilho ambiental (glúten) estão bem definidos (Caio et al., 2019).

No organismo humano, o glúten não é totalmente digerido, mas apenas é quebrado em peptídeos que são transferidos através da parede intestinal e aí são modificados pela transglutaminase tecidual. Esta enzima está presente no organismo na forma inativa, e a causa da sua ativação na doença celíaca continua a ser um mistério (Krzywicka et al., 2014).

O resultado da ação da tTG é a produção de moléculas peptídicas carregadas negativamente que se ligam eficientemente às moléculas HLA-DQ2/8 nas células apresentadoras de antígenos (APCs), desencadeando uma resposta dos linfócitos T CD4+ específicos do glúten e a lesão da mucosa do intestino delgado mediada por interferão- γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e pelas interleucinas (IL) IL-2, IL-21 e IL-15. As células T CD4 de memória específicas do glúten estão continuamente em guarda e respondem à ingestão de glúten dentro de 6 horas com a libertação de mediadores inflamatórios, como a IL-2 (Dieckman, Koning & Bouma, 2022).

As respostas histológicas a todo este processo são representadas por uma hiperplasia das células da cripta, além de diminuir as vilosidades intestinais, processo que resulta da morte celular epitelial, induzida pelos linfócitos intraepiteliais (Leonard et al., 2017).

3. Diagnóstico

A doença celíaca é diagnosticada mais frequentemente nas mulheres e apresenta dois picos: o primeiro após a introdução de glúten nos primeiros dois anos de vida e o segundo entre os 20-30 anos (Caio et al., 2019; Sahin, 2021).

O diagnóstico de doença celíaca é mais frequente em indivíduos com história familiar da doença celíaca ou outras doenças autoimunes. Normalmente, o diagnóstico envolve uma combinação de testes sorológicos (níveis de anticorpo anti- transglutaminase tecidual, anti-gliadina e anti-endomisio), testes genéticos (pesquisa de HLA DQ2 e DQ8) e biópsia da mucosa intestinal (Lucchese et al., 2023; Weiser et al., 2023b).

O teste sorológico mais utilizado é o de transglutaminase IgA tecidual, o qual possui especificidade de 98% e sensibilidade de 92,8%, sendo considerado o teste de triagem de primeira linha (Lebwohl, Sanders & Green, 2018).

De acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia existem indivíduos que são considerados de risco tais como: familiares em primeiro e segundo grau de doentes celíacos, indivíduos com anemia ferropénica não explicável, indivíduos com deficiência em ácido fólico e vitamina B12, indivíduos com diabetes tipo 1, indivíduos com síndrome do cólon irritável ou com anomalias genéticas (Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams) (Ashton et al., 2020).

O diagnóstico final deve ser sempre baseado na biópsia, além dos restantes testes já referidos, que identifica as características da atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas (Ensari & Marsh, 2019).

4. Subtipos de doença celíaca

Vários subtipos de doença celíaca têm sido descritos (Parzanese et al., 2017):

Forma clássica ou típica: caracteriza-se por sintomas clínicos comuns relacionados à absorção intestinal anormal. Geralmente ocorre entre 6 e 18 meses de idade, após a

introdução de alimentos de desmame contendo prolaminas. A histologia mostra atrofia vilositária e hiperplasia de criptas.

Forma atípica: caracteriza-se pela prevalência de sintomas extra-intestinais com poucos ou nenhum sintoma gastrointestinal. Geralmente, é encontrada em crianças mais velhas e adultos e as características comuns de absorção anormal estão ausentes.

Forma silenciosa ou assintomática: caracteriza-se por alterações serológicas e histológicas sem evidência de sintomas clínicos (Sahin, 2021). Este subtipo é frequentemente observado em indivíduos com história familiar de doença celíaca, pacientes com doenças autoimunes (diabetes tipo 1) ou genéticas associadas (síndrome de Down, Turner ou Williams).

Forma latente: É característica de indivíduos com doença celíaca assintomática prévia, embora com uma dieta que contém glúten. A serologia é positiva, mas sem atrofia vilositária ou outras anormalidades teciduais (Sahin, 2021).

Forma potencial: indivíduos que nunca tiveram diagnóstico de doença celíaca, mas apresentam background genético adequado (HLA-DQ2/DQ8), serologia positiva, com histologia normal ou levemente anormal.

Forma refratária: É definida pela presença de sintomas de má absorção e atrofia das vilosidades que persistem um ano após uma dieta rigorosa sem glúten. Vários pacientes refratários nunca respondem a uma dieta isenta de glúten, outros responderam inicialmente, mas apresentam recorrência dos sintomas e repercussões intestinais. Dois subtipos diferentes de doença celíaca refratária têm sido reconhecidos: "tipo 1", que apresenta uma contagem normal de linfócitos intraepiteliais e "tipo 2", que apresenta uma contagem de linfócitos intraepiteliais fora do normal.

5. Sintomas

Os sintomas típicos da doença são dor abdominal, diarreia e perda de peso (Ludovichetti et al., 2022; Weiser et al., 2023). A atrofia das vilosidades intestinais pode levar à má absorção de diferentes nutrientes, incluindo ferro, cálcio e vitaminas lipossolúveis. No entanto, muitas pessoas apresentam sintomas não gastrointestinais atípicos, incluindo anemia, osteoporose, irregularidades menstruais, manifestações orais e infertilidade masculina (Chichewiez et al., 2019; Weiser et al., 2023b). Outros sintomas em crianças

incluem atraso no crescimento, na puberdade ou o desenvolvimento da dermatite herpetiforme, específica da doença celíaca (Laurikka et al., 2018; Lucchese et al., 2023).

Normalmente os sintomas surgem nas crianças após a introdução do glúten na dieta, entre os 4 e os 24 meses sendo que pode existir um intervalo ou período latente desde a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas (Gallegos & Merkel, 2019).

A baixa estatura é a manifestação mais comum em crianças, sendo relatado que 10% - 47,5% dos pacientes pediátricos celíacos apresentam baixa estatura no momento do diagnóstico. Iniciar uma dieta sem glúten no período inicial de diagnóstico destas crianças causa um rápido crescimento e recuperação de peso, especialmente nos primeiros 6 meses (Jericho & Guandaline, 2018; Nurminen et al., 2019; Sahin, 2021).

A diminuição da estatura de crianças com doença celíaca reflete-se no crescimento da maxila e mandíbula, o que resulta numa grande percentagem de crianças com anomalias de oclusão, sendo as mais frequentes a mordida aberta, mordida profunda e apinhamento dentário (Krzywicka et al., 2014).

6. Tratamento

Atualmente, e desde há vários anos, o único tratamento realmente eficaz e disponível para o tratamento da doença celíaca é uma dieta isenta de glúten. Contudo, a adesão a este tipo de dieta nem sempre é fácil, quer pela dificuldade em encontrar produtos sem glúten, quer pelo défice nutricional a que o consumo destes alimentos pode levar. Para além disso, o facto da *Food and Drug Administration*, considerar produtos “sem glúten” os que contenham até 20 partes por milhão de glúten, indivíduos que sejam suscetíveis a esta pequena quantidade, correm ainda algum risco (Wungjiranirun, Kelly & Leffler, 2016).

A doença celíaca é uma doença atrativa para o desenvolvimento terapêutico, uma vez que muitos mecanismos-chave da patogénese da doença já foram desvendados. As novas terapias podem, teoricamente, interferir nesses mecanismos em vários estágios da patogénese da doença, sendo que pode ser ao nível da prevenção da doença ou ao nível do tratamento da doença. Uma vez que o gatilho para a perda de tolerância aos peptídeos do glúten ainda não está bem esclarecido, as estratégias terapêuticas em desenvolvimento estão direcionadas à cascata inflamatória que é desencadeada (Dieckman, Koning & Bouma, 2022).

As várias propostas de novos tratamentos podem ser divididas em 3 classes: terapias intraluminais como ingestão de grãos de glúten geneticamente modificados, os inibidores das zonulinas, enzimas orais e inibidores da transglutaminase; terapias imunossupressoras, como as terapias direcionadas a elementos específicos da cascata inflamatória da doença celíaca e imunoterapias como a vacina Nexvax 2 (Freeman, 2015; Szaflarska-Poplawska, 2015).

As estratégias de tratamento atualmente em investigação *in vivo* visam diferentes aspectos da patogênese da doença celíaca (Dieckman, Koning & Bouma, 2022):

- As glutenases e o anticorpo anti-gliadina (AGY) têm como alvo as proteínas do glúten;
- terapias-alvo de integrina e reguladores de *tight-junction* pretendem melhorar a função de barreira;
- os inibidores de tTG pretendem prevenir a desaminação dos peptídeos do glúten; anticorpos monoclonais anti-IL15 (mAbs) têm como alvo a citocina inflamatória IL-15;
- as estratégias de direcionamento de células T CD4+ pretendem a inibição de células T CD4 específicas para o glúten que estão em rápida expansão;
- estratégias de indução de tolerância pretendem a anergia/deleção clonal de células T CD4 específicas do glúten e a promoção da diferenciação de células T reguladoras CD4 específicas do glúten (Treg).

7. Manifestações Orais

Tanto os tecidos moles como os tecidos duros da cavidade oral podem ser afetados na doença celíaca. Deficiências nutricionais podem induzir glossite ou estomatite. Além disso, a estomatite aftosa recorrente e os defeitos do esmalte dentário têm sido observados com maior frequência entre os pacientes com doença celíaca e podem ser parcialmente imunomediados pelo glúten (Lucchese et al., 2023; Therrien, Kelly & Silvester, 2020; Weiser et al., 2023).

Entre as manifestações clínicas orais encontra-se defeitos de esmalte dentário, ulcerações aftosas, alterações na língua, sensação de boca ardente, alteração na saliva, queilite

angular, cárie e atraso na erupção dentária (Alsadat et al., 2021; Lucchese et al., 2023; Macho et al., 2017; Sahin, 2021; Weiser et al., 2023).

Quando há suspeita de doença celíaca, o médico dentista deve recomendar ao paciente para consultar um gastroenterologista, de forma a confirmar ou descartar o diagnóstico de doença celíaca (Coelho, Bernardo & Mendes, 2023).

i. Estomatite aftosa recorrente

A estomatite aftosa recorrente é uma das condições mais prevalente na doença celíaca, afetando 10-20% (Macho et al., 2017). É descrita como lesões dolorosas ovais ou arredondadas, com margens bem definidas (Weiser et al., 2023a). No entanto, não está bem claro se esta condição está relacionada aos efeitos imunológicos diretos da exposição ao glúten ou a deficiências nutricionais, como ferro, ácido fólico e vitamina B12 (Lucchese et al., 2023; Therrien, Kelly & Silvester, 2020).

Geralmente ocorre na mucosa oral não queratinizada e afeta a alimentação, fala e deglutição, podendo causar dor considerável. Contudo, a presença de EAR não é uma manifestação que por si só possa confirmar com certeza a presença da doença celíaca, porque pode ser devida a muitas outras deficiências. Pode apenas ter um papel no diagnóstico se estiver associado a outras manifestações específicas da doença celíaca (Weiser et al., 2023a).

ii. Defeitos no esmalte dentário

Os defeitos em esmalte dentário são caracterizados principalmente por fissuras, apresentar cavidades, e ou por vezes, perda completa do esmalte. Esses defeitos específicos do esmalte por norma são simétricos e cronologicamente detetáveis nos quatro quadrantes da dentição. Outros defeitos do esmalte (descolorações, hipoplasia ou opacidades) que não sejam simétricas nem cronológicas e que não estejam presentes nos mesmos dentes de ambas as arcadas são consideradas pouco específicas (Macho et al., 2017; Macho et al., 2020).

Os defeitos estruturais do esmalte dentário podem ser diversos e podem manifestar-se como hipoplasia (distúrbios funcionais), bem como hipomineralização (distúrbios qualitativos) (Macho et al., 2020).

Para fins de avaliação dessas alterações, Aine et al., (citado em Moreau et al., 2021) classificaram os defeitos específicos do esmalte nos graus I-IV de acordo com a gravidade do seu aspecto clínico (Krzywicka et al., 2014). A classificação é demonstrada na tabela 6.

Tabela 6

Defeitos no esmalte segundo Aine.

Grau	Defeitos no esmalte
Grau 0	Sem defeito no esmalte.
Grau I	Defeitos na cor do esmalte. Uma ou mais opacidades de cor creme, amarela ou castanha com margens difusas ou muito definidas.
Grau II	Defeitos estruturais ligeiros. Superfície do esmalte rugosa e com estrias horizontais ou fossetas verticais profundas; pode ser encontrada distorção da cor do esmalte e transparência.
Grau III	Defeitos estruturais evidentes. Uma parte ou toda a superfície do esmalte está rugosa e com estrias horizontais profundas que variam em largura.
Grau IV	Defeitos estruturais severos que alteram a forma do dente; as pontas das cúspides são pontiagudas e/ou os ângulos incisais são irregularmente finos e rugosos. O afinamento do material do esmalte é facilmente detetável e a lesão pode estar fortemente descolorida.

iii. Queilite Angular

A queilite angular é uma lesão inflamatória da pele, por vezes dolorosa, localizada nas comissuras labiais. Pode provocar fissuras, vermelhidão, crostas e hemorragia e tem como etiologia a infecção por *Candida albicans* (Weiser et al., 2023).

iv. Boca ardente

A boca ardente é caracterizada por sensações de formiguelo oral, dormência e mesmo sensação de ardor e dor intensa, associados a sinais de eritema e edema das papilas filiforme da ponta da língua. Pode estar ligada às manifestações orais da doença celíaca, mas devem realizar-se exames complementares para confirmar a associação com a doença celíaca e não ao estado potencial anêmico do doente. A síndrome de boca ardente é um diagnóstico feito por exclusão, ou seja, se estes indivíduos apresentam justificção para as manifestações de sintomas de boca ardente não se pode chamar síndrome de boca ardente (ICOP, 2020).

v. Alterações na língua

A língua geográfica é uma lesão oral crônica, inflamatória com etiologia desconhecida. É uma queixa comum que afeta de 2% a 3% da população geral e afeta geralmente a superfície dorsal e bordas laterais da língua. Caracteriza-se por áreas de manchas avermelhadas lisas e perda de papilas linguais que podem migrar com o tempo (Weiser et al., 2023).

A glossite atrófica é caracterizada por uma língua lisa e brilhante e ausência parcial ou completa de papilas linguais na superfície dorsal da língua. Pode estar associada a sensação de ardor, dor (glossodinia) e/ou eritema (Weiser et al., 2023).

A língua geográfica e a glossite atrófica podem ocorrer secundariamente a uma deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina deficiência de B12, resultante de má absorção intestinal (Paul et al., 2016; Macho et al., 2017).

vi. Atraso na erupção dentária

O atraso na erupção dentária pode ser um sinal de malnutrição devido à intolerância ao glúten. Como as crianças que têm doença celíaca estão frequentemente sujeitas a perda de peso e têm menor crescimento quando comparadas com as crianças saudáveis, é possível que o desenvolvimento dos dentes também esteja sujeito a um atraso (Lucchese et al., 2023).

IV. RESULTADOS

Depois de ter encontrado os artigos apropriados (n=241), uma seleção de artigos foi feita para esclarecer as manifestações orais da doença celíaca em pacientes pediátricos. Desta forma, foram encontrados 14 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade e aos objetivos propostos.

Elbek-Cubukcu et al. (2023) realizaram um estudo transversal onde incluíram 62 pacientes pediátricos com diagnóstico de doença celíaca com 64 do grupo controlo (GC) para investigar a presença de hipoplasia molar-incisivo (HMI) e úlceras aftosas recorrentes, o nível de experiência de cárie, estado de higiene oral, medir o fluxo salivar, capacidade tampão salivar e a microflora cariogénica salivar com tipos de Marsh.

A classificação de Marsh (Tabela 7) é uma classificação baseada na histopatologia da doença celíaca, apresentando 5 tipos diferentes (Inchingolo et al., 2024).

Tabela 7

Classificação de Marsh.

Tipo	Características
Tipo 0	Mucosa normal.
Tipo 1	Elevado número de linfócitos intraepiteliais, excedendo os enterócitos em 30%.
Tipo 2	Hiperplasia das criptas. Há um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades.
Tipo 3	Atrofia das vilosidades: A, parcial; B, subtotal; C, total.
Tipo 4	Hipoplasia do intestino delgado.

A prevalência de hipoplasia foi de 61% e o número de úlceras aftosas recorrentes foi significativamente maior em crianças com doença celíaca. Uma maior adesão à dieta resultou num melhor estado de higiene oral. Uma relação positiva foi encontrada entre a duração da doença e a gravidade da hipoplasia. Além da maior contagem de *S. mutans*, o

fluxo salivar foi muito baixo nas crianças com doença celíaca, indicando uma correlação positiva entre má adesão alimentar e pior higiene oral.

Ludovichetti et al. (2022) realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 114 pacientes pediátricos para investigar a correlação entre doença celíaca e lesões orais clinicamente relevantes, como a estomatite aftosa recorrente e defeitos no esmalte. O estudo compreendia três grupos: pacientes celíacos, pacientes com má absorção sem doença celíaca (grupo sem DC) e controles saudáveis. No grupo DC e no grupo controle, os dentes mais sujeitos a defeitos dentários foram os incisivos e molares simultaneamente (cerca de 54% em ambos os grupos), ou incisivos apenas (cerca de 30% no grupo DC e cerca de 36% no grupo controle). Além disso, foram investigadas possíveis lesões nos tecidos moles orais: estomatite aftosa recorrente, língua geográfica, queilite angular, e glossite atrófica, juntamente com a presença concomitante de glossodinia. Detetaram que língua geográfica, queilite angular e glossite atrófica são consideradas manifestações secundárias da doença celíaca. Focando nos tecidos moles, todas as lesões orais consideradas foram mais frequentes no grupo com DC, relativamente aos grupos sem DC com a única exceção da glossite migratória ou língua geográfica, que foi mais frequente no grupo sem DC (quase 29%) e no grupo de controle (29% grupo sem DC versus 18% no grupo DC).

Alsadat et al. (2021) realizaram um estudo de caso-controle com 104 doentes com DC e 104 no grupo controle para comparar as manifestações orais de crianças com doença celíaca com crianças saudáveis. As crianças com doença celíaca apresentaram mais estomatite aftosa recorrente do que o grupo controle (42,3% vs. 15,4%) e mais defeitos de esmalte dentário do que o grupo controle (70,2% vs. 34,6%). Não se encontraram diferenças significativas na frequência de anomalias de oclusão entre os dois grupos. Relativamente ao índice de cárie, crianças com DC, na dentição decídua, apresentaram menor CPOD que no grupo controle, e por sua vez, na dentição permanente, encontrou-se maior CPOD para o grupo DC que no GC. O índice PUFA é um índice para avaliar a prevalência e a gravidade das condições orais resultantes de cáries dentárias não tratadas. O índice PUFA registra a presença de dentes gravemente cariados com envolvimento pulpar visível (P), ulceração causada por fragmentos de dentes deslocados (U), fístula (F) e abscesso (A). O índice PUFA é usado na dentição permanente e o índice pufa é usado na

dentição temporária. Quanto ao índice de PUFA, na dentição decídua as crianças com DC apresentaram menor valor em relação ao grupo controle e na dentição permanente encontrou-se maior na DC do que no GC.

Moreau et al. (2021) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para comparar a frequência de DED, EAR e atraso na erupção dentária entre crianças com DC e um grupo saudável, sendo realizado em 28 crianças com doença celíaca e 59 saudáveis. A extensão de DED em crianças com DC foi: 67,86% tinham defeitos no Grau I. A diferença entre os grupos foi significativa. A estomatite aftosa recorrente por ano em crianças com DC foi de 3.86, em oposição a 0.72 no GC, sendo a diferença entre os grupos significativa.

Alamoudi et al. (2020) realizaram um estudo caso-controle para avaliar a prevalência de maturidade dentária (MD) em doentes com DC, onde foram incluídos 208 participantes (104 crianças com DC e 104 no grupo controle). As crianças com doença celíaca apresentaram maior prevalência de maturidade dentária tardia do que o grupo controle (62,5% vs 3%). O grupo DC também tiveram um atraso maior na maturidade dentária do que o grupo controle. ($7,94 \pm 10,94$ vs. $6,99 \pm 8,77$). Crianças na faixa etária mais jovem (6-7 anos) tiveram uma maturidade dentária significativamente avançada de $16,21 \pm 2,58$ meses, em comparação com crianças de 11-14 anos.

Macho et al. (2020) realizou um estudo caso-controle, que incluiu 80 crianças com doença celíaca e 80 no grupo controle, para avaliar a simetria dos defeitos do esmalte em crianças celíacas e compará-la com controles saudáveis. 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. Por sua vez, 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.

Macho et al. (2019) realizaram um estudo caso-controlo com 80 pacientes celíacos e 80 saudáveis para avaliar a prevalência de lesões de tecidos moles orais numa população pediátrica portuguesa com doença celíaca em comparação com controlos saudáveis e, secundariamente, avaliar a relação entre o início da dieta isenta de glúten e a prevalência de manifestações orais. Embora alterações de partes moles como queilite angular, glossite atrófica e língua geográfica tenham sido mais comuns no grupo DC, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. A prevalência de ulcerações aftosas foi maior no grupo DC, com diferença altamente significativa entre os dois grupos. Além disso, no grupo DC, 1/3 dos pacientes salientaram a diminuição das úlceras aftosas com a introdução da dieta isenta de glúten.

Shahraki et al. (2019) realizaram um estudo caso-controlo com 65 crianças celíacas para investigar a frequência e distribuição de defeitos de esmalte e cárie dentária. O grupo de estudo foi comparado a um grupo de 60 crianças sem doença celíaca, pareados por idade e sexo. O grau I foi o defeito de esmalte mais comum em ambos os grupos. Defeitos simétricos e inespecíficos do esmalte foram observados em 45% e 14% dos indivíduos com DC e em 12% e 12% do grupo controlo ($p = 0,001$). A localização dos defeitos de esmalte nos dentes permanentes e decíduos foi mais proeminente nos dentes anteriores com distribuição incisal envolvendo as partes incisiva e média dos dentes.

Zoumpoulakis et al. (2019) realizaram um estudo caso-controlo com 45 doentes e 45 pessoas saudáveis, para 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. De acordo com o exame clínico, 29 indivíduos (64,4%) do grupo DC e 11 indivíduos (24,46%) do GC foram observados com DED (sistémica e não sistémica), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$). A diferença é estatisticamente significativa para a prevalência de DED entre os grupos, DED sistémico em ambos os grupos; Grau I em (51,5%), Grau II em (39,2%), Grau IV em (7,1%). Estes defeitos foram encontrados mais frequentemente nos primeiros molares permanentes, incisivos centrais e laterais e primeiros pré-molares, nesta ordem. OS DED foram observados também nos dentes decíduos, sendo que a maioria deles estava presente nos segundos e primeiros molares, nessa ordem. A superfície mais frequentemente afetada foi a vestibular.

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 não foi estatisticamente significativa.

Bıçak et al. (2018) examinaram as alterações dos tecidos moles e duros da cavidade oral na doença celíaca, a fim de aumentar a conscientização dos dentistas pediátricos no pré-diagnóstico da doença celíaca, especialmente não diagnosticada, onde incluíram 60 crianças. 20 doentes com DC tinham DED, porém nenhum no GC. No grupo DC, todos os DED foram diagnosticados em dentes permanentes e como específicos em todas as crianças. O Grau I de DED foi encontrado principalmente nos incisivos. A frequência de EAR foi superior no GC, em vez do grupo DC, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Os valores de CPOD foram relativamente mais baixos no grupo DC. Taxa de fluxo salivar estimulado foi significativamente mais baixa no grupo DC.

Saraceno et al. (2016) realizaram um estudo para avaliar as diferentes prevalências de condições orais em pacientes com doença celíaca em comparação com um grupo controle, incluindo 166 pacientes. As lesões mais comuns em ambos os grupos foram EAR (69% nos pacientes com DC vs. 43% no grupo controle), seguidas pelas doenças dentárias (76% nos pacientes com DC vs. 65% no grupo controle).

de Carvalho et al. (2015) realizaram um estudo caso-controle onde 52 crianças celíacas e 52 controles foram examinadas e pretenderam avaliar as manifestações orais da doença celíaca, a composição química do esmalte dentário e a ocorrência de doença celíaca em crianças com DED. EAR em 40,38% no grupo DC e 17,31% no grupo GC, sendo a 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.

Cantekin et al. (2015) realizaram um estudo de forma a determinar a presença e distribuição de DED, EAR e cárie dentária em crianças com doença celíaca e comparar os resultados com um grupo controlo saudável. Incluíram no seu estudo 25 doentes com doença celíaca e 25 pessoas saudáveis no grupo controlo. Os valores médios do CPOD para o grupo DC e controlo apresentaram 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 EAR foi detetado no grupo controlo.

Bramanti et al. (2014) realizaram um estudo transversal com 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, para investigar lesões orais de tecidos duros e moles em potenciais crianças celíacas em relação a controlos saudáveis. 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.

Na tabela 8 são apresentadas as informações gerais (autor, ano de publicação) e os aspetos mais relevantes dos estudos selecionados para esta revisão sistemática. São incluídos também os objetivos, métodos de avaliação e, por fim, os principais resultados de cada estudo.

Na tabela 9 foram descritas as várias manifestações orais encontradas nos 14 artigos selecionados.

Tabela 8

Resumo dos artigos selecionados.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra de estudo	Técnica utilizada para avaliação	Resultados
Elbek-Cubukcu et al. (2023)	Presença de hipoplasia molar-incisivo e úlceras aftosas recorrentes, o nível de experiência de cárie e o estado de higiene oral, e medir o fluxo salivar, capacidade tampão salivar e a microflora cariogénica salivar com tipos de Marsh.	62 pacientes pediátricos DC 64 controlos	A identificação clínica da hipoplasia foi seguida de acordo com os critérios da Academia Europeia de Odontopediatria. O CPOS e o índice dfs foram utilizados para a experiência de cárie de cada criança. A higiene oral foi pesquisada através do registo de IHO-S e o CRT® Bacteria and Buffer Test foi usado para examinar a microflora cariogénica de cada criança.	A prevalência de HMI foi de 61% úlceras aftosas recorrentes> DC Uma relação positiva foi encontrada entre a duração da doença e a gravidade da hipoplasia. maior contagem de <i>S. mutans</i> , Fluxo salivar foi muito baixo DC Correlação positiva entre má adesão alimentar e pior higiene oral.
Ludovichetti et al. (2022)	Investigar a correlação entre DC e lesões orais específicas.	114 pacientes pediátricos três grupos: . pacientes celíacos (grupo DC), . pacientes com má absorção sem doença celíaca (grupo sem DC) . controlos saudáveis	As superfícies dentárias classificadas de acordo com a classificação de Aine. Possíveis lesões em tecidos moles orais foram investigadas, juntamente com a presença concomitante de glossodinia.	No grupo DC e no grupo controlo, os dentes mais sujeitos a defeitos dentários foram incisivos e molares simultaneamente (cerca de 54% em ambos os grupos), ou incisivos apenas (cerca de 30% no grupo DC e cerca de 36% no GC). Todas as lesões orais consideradas foram mais frequentes no grupo DC.
Alsadat et al. (2021)	Comparar as manifestações orais de crianças com DC com grupo controlo saudável	208 participantes . 104 doentes com DC . 104 no GC.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). A avaliação 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 significativa foi encontrada entre casos de DC e controlos na frequência de má oclusão. Crianças com DC, dentição decídua, menor índice de cárie no GC; na dentição permanente, maior índice de cárie para o grupo DC Quanto aos PUFA, na dentição decídua DC menor que no GC, na dentição permanente maior na DC do que no GC.

Tabela 8*Resumo dos artigos selecionados (cont.).*

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra de estudo	Técnica utilizada para avaliação	Resultados
Moreau et al. (2021)	Comparar a frequência de DED, RAS e atraso na erupção dentária entre crianças com DC e um grupo saudável.	28 crianças com DC e 59 GC.	DED foram classificados dos graus I a IV, de acordo com a classificação de Aine EAR foi avaliado através da observação clínica complementada pelas informações dos pais	A extensão de DED em crianças com DC foi: 67,86% tinham defeitos no Grau I. A diferença entre os grupos foi significativa. EAR em crianças com DC foi de 3.86, em oposição a 0.72 no GC.
Alamoudi et al. (2020)	Avaliar a prevalência de Maturidade dentária (MD) em doentes com DC.	208 participantes: . 104 crianças com DC . 104 no GC	Uma OPT e um exame oral abrangente foram realizados para cada participante. A idade dentária medida de acordo com o método de Demirjian e a maturidade dentária foi calculada subtraindo-se a idade cronológica da idade dentária.	DC > prevalência de MD tardio do que os controlos (62,5% vs 3%). Atraso maior na MD do que os GC. ($7,94 \pm 10,94$ vs. $6,99 \pm 8,77$). 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.
Macho et al. (2020)	Avaliar a simetria dos defeitos do esmalte em crianças com DC.	160 participantes: . 80 crianças com DC . 80 no GC	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. Grau I de Aine foi o mais alto encontrado em ambos os grupos, porém foi maior no grupo DC nas duas dentições. Grau II foi encontrado apenas no grupo DC. Os DED na DC eram simétricos e os dentes mais afetados foram os primeiros molares permanentes e incisivos permanentes.

Tabela 8

Resumo dos artigos selecionados (cont.).

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra de estudo	Técnica utilizada para avaliação	Resultados
Macho et al. (2019)	Avaliar a prevalência de lesões de tecidos moles orais numa população pediátrica DC com controlos saudáveis. Avaliar a relação entre o início da dieta isenta de glúten e a prevalência de manifestações orais.	80 pacientes com DC e 80 indivíduos saudáveis como controlos.	Registo clínico (questionário) e um exame observacional intraoral	Embora alterações de partes moles como queilite angular, glossite atrófica e língua geográfica tenham sido mais comuns no grupo DC, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. A prevalência de ulcerações aftosas foi maior no grupo DC, com diferença altamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$).
Shahraki et al. (2019)	Investigar a frequência e distribuição de defeitos de esmalte e cárie dentária em crianças com DC e compará-los a um grupo de crianças sem DC.	65 com DC e 60 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo	Os defeitos de esmalte foram classificados de acordo com os critérios de Aine e a cárie dentária foi registrada pelo cálculo dos índices CPOD/cpo-d. A presença de outros achados orais, como úlceras aftosas e xerostomia, foi registada na ficha clínica.	O grau I foi o defeito de esmalte mais comum em ambos os grupos. Defeitos simétricos e inespecíficos do esmalte foram observados em 45% e 14% dos indivíduos com DC e em 12% e 12% do grupo controle ($p = 0,001$). A localização dos defeitos de esmalte nos dentes permanentes e decíduos foi mais proeminente nos dentes anteriores com distribuição coronal envolvendo as partes incisiva e média dos dentes.
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.	45 com DC todos os doentes foram classificados em três categorias de DC (clássica, atípica, assintomática) e 45 pessoas saudáveis.	Os DED foram avaliados de acordo com a classificação de Aine (graus I a IV). Avaliação da experiência de cárie foi feita com o índice CPOD. A avaliação de (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 não foi estatisticamente significativa.

Tabela 8

Resumo dos artigos selecionados (cont.).

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra de estudo	Técnica utilizada para avaliação	Resultados
Bıçak et al. (2018)	Examinar as alterações dos tecidos moles e duros da cavidade oral na DC.	60 crianças	DED foi avaliada de acordo com Aine, EAR foi detetado por avaliação clínica e a cárie dentária foi diagnosticada com os critérios da OMS (CPOD) Após mastigar gomas de cera de parafina, as crianças foram solicitadas a cuspir por 5 minutos para detetar as taxas de fluxo salivar estimulado.	20 doentes com DC tinham DED, porém nenhum no GC. No grupo DC, todos os DED foram diagnosticados em dentes permanentes e como específicos em todas as crianças. O Grau I de DED foi encontrado principalmente nos incisivos. A frequência de EAR foi superior no GC, em vez do grupo DC, mas a diferença não foi estatisticamente significativa Os valores de CPOD foram relativamente mais baixos no grupo DC A taxa de fluxo salivar estimulado foi significativamente mais baixa no grupo DC.
Saraceno et al. (2016)	Avaliar as diferentes prevalências de condições orais em pacientes com DC em comparação com um grupo controlo.	166 pacientes.		As lesões mais comuns em ambos os grupos foram EAR (69% nos pacientes com DC vs. 43% no grupo controlo), seguidas pelas doenças dentárias (76% nos pacientes com DC vs. 65% no grupo controlo).
de Carvalho et al. (2015)	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. 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, sendo a 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.

Tabela 8

Resumo dos artigos seleccionados (cont.)

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra de estudo	Técnica utilizada para avaliação	Resultados
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 de 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.
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, usou-se 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.

Tabela 9*Manifestações orais relatadas nos estudos selecionados.*

ARTIGOS	TIPO DE ESTUDO	Nº PACIENTES/ CONTROLOS	IDADE	EAR	LÍNGUA GEOGRÁFICA	GLOSSITE ATRÓFICA	XEROSTOMIA	GLOSSODINIA	QUIELITE ANGULAR	DEFEITOS EM ESMALTE	ATRASO NA ERUPÇÃO
Bramanti et al. (2014)	Estudo transversal	50 / 54	7,5±4,4 / 8,8±2,9	26 (52%) / 4 (17,4%)	5 (10%) / 2 (3,7%)	7 (14%) / 1(1,85%)	--	7 (14%) / 3 (5,55%)	3 (6%) / 2 (3,7%)	30 (60%) / 0 (0%)	24 (48%) / 0 (0%)
Catekin et al. (2015)	Estudo transversal	25 / 25	4 a 16	11 (44%) / 0%	---	---	---	---	---	12 (48%) / 4 (16%)	---
de Carvalho et al. (2015)	Caso-Controlo	52 / 52	11,59± 5,74 / 11,48± 5,26	21 (40,38%) / 9 (17,31%)	---	---	18 (36%) / 6 (10%)	---	---	32 (62%) / 11 (21,15%)	---
Saraceno et al. (2016)	Estudo transversal	83 / 83	9,15	58 (69%)	---	---	---	---	---	10 (12%)	---
Biçak et al. (2018)	Caso - Controlo	30 / 30	6 a 16 anos	0% / 4 (16,6 %)	----	---	Fluxo baixo em DC e pH mais elevado	---	---	20 (66,6%) / / 0%	10 (33,3%) / / 0%
Zoumpoulakis et al. (2019)	Caso-controlo	45 /45	10,3± 4,1 / 10,3± 4,05	18 (40%) / 2 (4,4%)	3 (6,6%) / 0%	0% / 0%	---	---	---	29 (64,4%) / / 11 (24,6%)	---
Shahraki et al. (2019)	Caso - controlo	65 / 60	8,9 (3 - 16)	11 (17%) / 8 (13%)	---	---	10 (15,4%) / 3 (5%)	8 (12,31%) / 2 (3%)	---	38 (58,46%) / 14 (23,3%%)	---
Macho et al. (2019)	Caso-Controlo	80 / 80	13,3 (6 a 18)	45 (56,3%) / 16 (20%)	6 (7,5%) / 1 (1,3%)	5 (6,3%) / 0%	---	---	5 (6,3%) / 0%	---	---

Tabela 9*Manifestações orais relatadas nos vários estudos (continuação).*

ARTIGOS	TIPO DE ESTUDO	Nº PACIENTES/ CONTROLOS	IDADE	EAR	LÍNGUA GEOGRÁFICA	GLOSSITE ATRÓFICA	XEROSTOMIA	GLOSSODINIA	QUIELITE ANGULAR	DEFEITOS EM ESMALTE	ATRASO NA ERUPÇÃO
Macho et al. (2020)	Caso-controlo	80 / 80	6 a 18	---	---	---	----	---	----	44 (55 %) / 22 (27,5 %)	---
Alamoudi et al. (2020)	Caso-controlo	104 / 104	10,67 ±2,40 / 10,69 ± 2,37	---	----	---	---	---	----	---	65 (62,5%) / 3 (2,9%)
Alsadat et al. (2021)	Caso-controlo	104 / 104	10,67 ±2,40 / 10,69 ± 2,37	44 (42,3%) / (15,4%)	---	---	---	---	---	73 (70,2%) / (34,6%)	---
Moreau et al. (2021)	Coorte Retrospetiva	28 / 59	8 (3 a 12) / 7,2 (1 a 12)	14 (50%) / 12 (21,82%)	----	---	----	---	---	19 (67,86%) / 20 (33,9%)	0% / 2 (3,57%)
Ludovich etti et al. (2022)	Coorte Retrospetiva	38 / 38	6 a 14	9 (23,7%) / 3 (7,9%)	7 (18,4%) / 3 (7,9%)	8 (21%) / 1 (2,6%)	---	6 (15,8%) / 0%	4 (10,5%) / 0%	26 (68,4%) / 11 (28,9%)	---
Elbek-Cubuku et al. (2023)	Estudo transversal	62 / 64	9,17± 4,39 / 12,12± 3,3	19 (30,6%) / 0%	----	---	---	---	---	38 (61%) / 42 (65,6%)	---

V. DISCUSSÃO

A doença celíaca é uma das doenças autoimunes crônicas mais comuns e o diagnóstico precoce pode prevenir o desenvolvimento ou agravamento de alguns sintomas. Desta forma, o reconhecimento das alterações orais que podem ocorrer com a doença celíaca pode ser um fator importante no diagnóstico precoce da doença.

As manifestações orais da doença celíaca podem surgir mesmo sem a mesma estar diagnosticada e, sendo que podem existir complicações com o diagnóstico tardio torna-se fundamental a existência de orientações que permitam suspeitar precocemente da sua existência. Desta forma, é importante que o médico dentista tenha conhecimento sobre as várias manifestações orais da doença celíaca para que se possa encaminhar o doente para um médico especialista.

Os resultados desta revisão sistemática são importantes para o conhecimento das manifestações orais relacionadas com a doença celíaca por parte dos médicos dentistas, em especial, os odontopediatras.

Dos 14 estudos incluídos nesta revisão sistemática, 4 (28,6%) são estudos transversais, 2 (14,3%) são estudos de coorte e os 8 restantes (57,1%) são estudos caso-controle. Também a maioria dos estudos (n=9) são estudos realizados nos últimos 5 anos.

Verifica-se que as manifestações orais mais frequentes na população pediátrica são a estomatite aftosa recorrente e os defeitos de esmalte dentário.

Pelos resultados obtidos dos diferentes artigos, encontraram-se 10 artigos científicos que confirmam a presença mais elevada de ulcerações aftosas recorrentes em doentes celíacos do que em pacientes sem a doença, apresentando uma prevalência que varia entre 17% (Shahraki et al., 2019) a 69% (Saraceno et al., 2016).

Macho *et al* (Macho et al., 2019) confirmam que há muito mais doentes celíacos (56,3%) que apresentam aftas quando comparados com indivíduos saudáveis (20%). Estes resultados são semelhantes aos resultados de outros autores. Moreau *et al* (Moreau et al., 2021) corrobora estes resultados já que no seu estudo 50% dos pacientes celíacos apresentam estomatite aftosa recorrente em comparação com 21,82% dos controlos. Já em estudos mais recentes os valores são ligeiramente mais baixos, mas continuam em concordância com os restantes.

Alsadat *et al* (Alsadat et al., 2021) confirmaram a presença de estomatite aftosa recorrente em 42,3% contra 15,4 % dos controlos enquanto Ludovichetti (Ludovichetti et al., 2022) relata 23,7% dos pacientes pediátricos celíacos a apresentar aftas contra 7,9% no grupo controlo e Elbek-Cubuku (Elbek-Cubucu et al., 2023) no seu estudo apenas apresenta 30% dos pacientes celíacos com esta manifestação contra nenhum dos controlos.

Os valores obtidos nesta revisão sistemática estão de acordo com o estudo realizado por Nieri et al. (Nieri et al., 2017), no qual a prevalência de estomatite aftosa recorrente nas crianças foi significativamente maior nos doentes celíacos (46%) relativamente ao grupo de controlo (8%).

Só dois artigos, de Bicak *et al* e Shahraki *et al* (Biçak et al., 2018; Shahraki et al., 2019) não encontram relações entre as ulcerações aftosas recorrentes e a doença celíaca. O primeiro não encontrou doentes celíacos com ulcerações aftosas recorrentes quando comparados com 16% encontrados em indivíduos saudáveis, tendo sugerido que esta circunstância se poderia dever a uma história clínica e a um exame físico não orientados para esta patologia. O segundo estudo concluiu não haver diferença estatisticamente significativa entre os doentes celíacos e os indivíduos saudáveis (17% vs 13%).

Quanto aos defeitos no esmalte dentário, 11 artigos relataram a sua presença, sendo esta superior em doentes celíacos do que em pacientes sem a doença.

Os resultados desta revisão sistemática estão de acordo com os resultados obtidos na meta-análise de Nieri *et al* (Nieri et al., 2017), onde foram incluídas 1490 crianças celíacas e 2318 crianças saudáveis, e que constatou que 46% das crianças com doença celíaca tinham pelo menos um dente afetado com defeitos de esmalte, comparativamente a 14% das crianças do grupo controlo. Contudo estes valores são mais baixos do que os encontrados nesta revisão sistemática, onde oito estudos apresentam valores entre os 55% e os 70% nos pacientes pediátricos celíacos. Isto indica que a prevalência de defeitos de esmalte em crianças aumentou em relação há 7 anos atrás, provavelmente devido também ao maior número de casos que são diagnosticados.

Apenas um dos artigos (Elbek-Cubukui et al., 2023) relatava uma prevalência superior no grupo controlo, apesar de não ser estatisticamente significativa (61 % em DC vs 65,6% no GC).

É ainda de mencionar que De Carvalho et al., (De Carvalho et al., 2015), analisaram a composição química do esmalte de dentes decíduos em pacientes com doença celíaca e verificaram que o rácio cálcio/fósforo é significativamente inferior nestes indivíduos.

Todos os artigos analisados concordaram com o fato de a maioria dos defeitos encontrados serem de grau I simétrica segundo a classificação de Aine e que quase todos são manifestações típicas da doença celíaca. Um artigo em específico, de Bramanti et al., (Bramanti et al., 2014) comparou a frequência de presença de defeitos específicos e defeitos não específicos. A presença de defeitos não específicos do esmalte foi registada em 12% de doentes celíacos contra 4,7% de indivíduos celíacos potenciais, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Também 5,55% de indivíduos saudáveis apresentaram defeitos não específicos do esmalte, que não foram simétricos nem cronológicos nas hemiarcadas.

O mesmo estudo referiu que os defeitos do esmalte podem estar relacionados uma alteração genética associada ao complexo ALH (alelos DR3 e DQ2), que pode levar a uma resposta imunitária específica contra o glúten (Bramanti et al., 2014).

A queilite angular foi estudada em apenas três dos artigos científicos (Bramanti et al., 2014; Ludovichetti et al., 2022, Macho et al., 2019), onde se encontra um aumento da queilite angular em doentes celíacos e caracterizava-se por vermelhidão difusa com superfície erosiva, fissurada, ulcerada ou incrustada. Esta manifestação foi registada em 6% a 10% de doentes do grupo com doença celíaca contra 3,7% doentes do grupo controlo ou nenhum (0%).

No artigo de Zoumpoulakis et al., (Zoumpoulakis et al., 2019) a língua geográfica foi encontrada em três indivíduos com doença celíaca, mas a diferença com o grupo controlo não apresentava significado estatístico. O mesmo já não acontece nos outros três estudos onde é relatada (Bramanti et al., 2014; Macho et al., 2019; Ludovichetti et al., 2022). No artigo de Bramanti et al., (Bramanti et al., 2014) observaram que a língua geográfica se apresentava despapilada com superfície atrófica, e muitas vezes afetava apenas uma parte da língua, principalmente a ponta, que era delimitada por uma borda periférica levemente elevada, branca, amarela ou cinza e esta manifestação foi encontrada em 5/50 (10%) doentes celíacos, 4/21 (19%) doentes celíacos potenciais, e 2/54 (3,7%) indivíduos de controlo.

Estas percentagens de incidência foram superiores no caso do estudo de Ludovichetti et al. (Ludovichetti et al., 2022) onde estava presente em 18,4% dos pacientes com doença celíaca contra 7,9% dos pacientes do grupo controlo. A língua geográfica (eritema migratório benigno) é uma patologia comum e, por isso, pode ser coincidência que se encontre nestes pacientes.

A superfície da língua com glossite atrófica pareceu lisa e eritematosa e os doentes referiram dificuldade em mastigar, engolir ou falar. Esta condição foi observada no artigo de Bramanti *et al* (Bramanti et al., 2014), em 14% doentes celíacos diagnosticados e 23,8% doentes celíacos potenciais contra 1,85% de controlos com manifestação de glossite atrófica. Foi também observada em outros dois estudos (Macho et al., 2019; Ludovichetti et al., 2022) com diferenças estatisticamente significativas.

A manifestação da boca ardente foi encontrada em apenas dois artigos (Bramanti et al., 2014; Shahraki et al., 2019). No artigo de Shahraki (Shahraki et al., 2019) 12,3% dos pacientes celíacos indicaram esta manifestação contra 3% do grupo controlo. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Bramanti (Bramanti et al., 2014), que relata que a sensação de língua ardente foi encontrada em 14% dos doentes, 9,5% em potenciais doentes e 5,55% em saudáveis.

No que diz respeito às diferenças de fluxo salivar, encontramos um fluxo geralmente diminuído (xerostomia) nos doentes celíacos em três artigos diferentes (De Carvalho et al., 2015; Biçak et al., 2018; Shahraki et al., 2019). Dois dos estudos avaliaram as amostras através do método de colheita de saliva não estimulada e estimulada (Biçak et al., 2018; Shahraki et al., 2019), e de Carvalho et al. (De Carvalho et al., 2015) utilizaram um kit SalivaCheck Buffer, onde, no seu estudo, 36% dos doentes com DC tiveram uma diminuição do fluxo em comparação com 10% do GC sendo uma diferença significativa ($p = 0,006$).

A acompanhar o défice de crescimento e perda de peso, sintomas que são comuns nos doentes celíacos, poderão existir alterações no processo de erupção dentária (Macho et al., 2017). O atraso na erupção dentária foi encontrado em quatro dos artigos selecionados. Foi descrita no artigo de Biçak *et al* (Biçak et al., 2019) onde 33,3% dos doentes com doença celíaca apresentam atraso na erupção enquanto as crianças saudáveis não tinham atraso na erupção dentária. Também o artigo de Bramanti (Bramanti et al., 2014) chega à mesma conclusão, com 48% dos pacientes com doença celíaca a apresentar atraso na erupção dentária. Já o artigo de Alamoudi *et al* (Alamoudi et al., 2020), crianças

com doença celíaca apresentaram atraso no desenvolvimento dentário (DDM) de $0,66 \pm 0,91$ anos ($7,94 \pm 10,94$ meses) quando comparadas a controles saudáveis, que apresentaram maturidade dentária avançada de $0,58 \pm 0,73$ anos ($6,99 \pm 8,77$ meses).

Contrariamente aos estudos anteriores, o estudo de Moreau *et al* (Moreau *et al.*, 2021) não relatou atrasos na erupção dentária nas crianças com doença celíaca, ao contrário das crianças saudáveis onde esta foi registada em 3,57% das crianças.

As várias manifestações orais encontradas nesta revisão sistemática e sua prevalência corrobora os resultados descritos por Coelho, Bernardes e Mendes. No estudo transversal com uma amostra de 146 crianças portuguesas celíacas as manifestações mais frequentemente relatadas foram a estomatite aftosa recorrente (46,6%) e cárie (45,6%). Seguiu-se opacidade dentária (39%), atraso na erupção dentária (30,8%), queilite angular (21,9%), xerostomia (20,5%), hipoplasia dentária (17,8%), alterações na mucosa lingual (15,8%), microdontia (7,5%) e líquen plano oral (4,1%) (Coelho, Bernardes & Mendes, 2023).

Os cuidados de higiene oral são geralmente bem implementados em crianças celíacas, sendo que a maioria escova os dentes 2x/dia, consomem poucos alimentos e bebidas cariogénicas e consultam regularmente o médico dentista (Coelho, Bernardes & Mendes, 2023).

O tratamento das lesões orais em pacientes celíacos pretende reduzir a dor, acelerar a cicatrização das lesões e prevenir infeções secundárias e depende bastante da etiologia, gravidade da lesão e sintomatologia sendo que as opções de tratamento incluem medicações tópicas e/ou sistémicas (Thomas *et al.*, 2021).

Após a suspeita da existência de uma doença gastrointestinal por parte do médico-dentista é importante o encaminhamento do paciente para o médico de família ou gastroenterologista onde se possa confirmar o diagnóstico através da realização de vários exames complementares.

O tratamento em pacientes com doenças gastrointestinais pode incluir: consultas dentárias de prevenção ou de rotina de forma frequente para evitar a destruição dos tecidos moles e duros; tratamento com corticosteroides tópicos para diminuir a inflamação da mucosa e consequentemente da dor associada; tratamento com antifúngicos, caso se verifique a presença de candidíase (queilite angular, por exemplo).

VI. CONCLUSÃO

O paciente pediátrico com doença celíaca apresenta maior prevalência de manifestações orais. Entre as manifestações clínicas orais encontra-se defeitos de esmalte dentário, ulcerações aftosas, alterações na língua, sensação de boca ardente, alteração na saliva, queilite angular, cárie e atraso na erupção dentária.

As alterações orais com maior prevalência na população pediátrica com doença celíaca são os defeitos de esmalte dentário, assim como a estomatite aftosa recorrente.

Tanto os tecidos moles como os tecidos duros da cavidade oral podem ser afetados na doença celíaca, mas não há uma manifestação oral patognomónica da doença celíaca.

A avaliação e a valorização das manifestações orais são fundamentais principalmente em situações subdiagnosticadas e silenciosas de crianças com doença celíaca. O médico dentista deve ter conhecimento destas alterações orais e ter especial atenção no exame clínico, que deve ser complementado com uma anamnese pormenorizada, incluindo a avaliação de fatores de risco e antecedentes familiares.

VII. BIBLIOGRAFIA

- Alamoudi, N. M., Alsatat, F. A., El-Housseiny, A. A., Felemban, O. M., Al Tuwirqi, A. A., Mosli, R. H., & Saadah, O. I. (2020). Dental maturity in children with celiac disease: a case-control study. *BMC Oral Health*, 20, pp.311-316. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01316-y>
- Alsatat, F. A., Alamoudi, N. M., El-Housseiny, A. A., Felemban, O. M., Dardeer, F. M., & Saadah, O. I. (2021). Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study. *BMC Oral Health*. 21(1), pp. 669. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01976-4>
- Ashton, J. J., Smith, R., Smith, T., & Beattie, R. M. (2020). Investigating coeliac disease in adults. *Bmj*, 2176. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2176>
- Associação Portuguesa de Celíacos. (n.d.). Prevalência e Incidência. [em linha]. Disponível em <<http://www.celiacos.org.pt/doenca-celiaca/prevalencia.html>> [Consultado em 28/02/2024]
- Biçak, D., Urgancı, N., Akyüz, S., Usta, M., Kızıllan, N. U., Alev, B., & Yarat, A. (2018). Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children. *Eur Oral Res*. 52(3), pp. 150-156. <https://doi.org/10.26650/eor.2018.525>
- Bramanti, E., Cicciù, M., Maticena, G., Costa, S., & Magazzù, G. (2014). Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Res Pract.*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/93415>
- Caio, G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., de Giorgio R., Catassi C., & Fasano A. (2019). Celiac Disease: A Comprehensive Current Review. *BMC Med*, 17, pp. 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- Cantekin, K., Arslan, D. & Delikan, E. (2015). Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pakistan J Med Sci.*,31(3), pp. 606-609. <https://doi.org/>
- Cichewicz, A. B., Mearns, E. S., Taylor, A., Boulanger, T., Gerber, M., Leffler, D. A., Drahos, J., Sanders, D. S., Thomas Craig, K. J., & Lebwohl, B. (2019). Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Digestive Diseases And Sciences*, 64(8), pp. 2095-2106. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>
- Coelho, M., Bernardo, M., & Mendes, S. (2023). Oral Health-Related Quality of Life in Celiac Portuguese Children: a cross-sectional study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 24(6), pp. 759-767. <https://doi.org/10.1007/s40368-023-00842-x>
- De Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., Bezerra da Silva, R. A., Sawamura, R., Bachmann, L., Bezerra da Silva, L. A., & Nelson-Filho, P. (2015). Oral aspects in celiac disease children: Clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,119(6), pp. 636-643. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.02.483>
- de Queiroz, A. M., Arid, J., de Carvalho, F. K., da Silva, R. A. B., Küchler, E. C., Sawamura, R., da Silva, L. A. B., & Nelson-Filho, P. (2017), Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Spec Care Dentist*, 37, pp. 194-198. <https://doi.org/10.1111/scd.12227>

- Dieckman, T., Koning, F., & Bouma, G. (2022). Celiac disease: New therapies on the horizon. *Current Opinion in Pharmacology*, 66, pp. 102268.
- Elbek-Cubukcu, C., Arsoy, H. A. & Ozkaya, G. (2023). Assessment of oral manifestations in pediatric patients with celiac disease in relation to marsh types. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 28(1), pp. e9-e15. <https://doi.org/10.4317/medoral.25490>
- Ensari, A., & Marsh, M. N. (2019). Diagnosing celiac disease: a critical overview. *The Turkish Journal Of Gastroenterology*, 30(5), pp. 389-397.
- Freeman, H.J. (2015). Emerging drugs for celiac disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 20(1), pp. 129–35. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.985204>
- Gallegos, C. & Merkel, R. (2019). Current Evidence in the diagnosis and treatment of children with celiac disease. *Gastroenterol Nurs*, 42, pp. 41-48. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000365>
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). (2020). *Cephalalgia*, 40(2), pp. 129-221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>
- Jericho, M. & Guandaline, S. (2018). Extra-intestinal manifestations of celiac disease in children. *Nutrients*, 10, pp.755. <https://doi.org/>
- Krzywicka, B., Herman, K., Kowalczyk-Zajac, M., & Pytrus, T. (2014). Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 23(5), pp. 675-81. <https://doi.org/10.17219/acem/37212>
- Laurikka, P., Nurminen, S., Kivelä, L., & Kurppa, K. (2018). Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for better Long-term Outcomes. *Nutrients*, 10 (8), pp. 1015. <https://doi.org/10.3390/nu10081015>
- Lebwohl, B., Sanders, D., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *The Lancet*, 391(10115), pp. 70-81.
- Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Jama*, 318(7), pp. 647. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
- Lucchese, A., Di Stasio, D., De Stefano, S., Nardone, M., & Carinci, F. (2023). Beyond the Gut: A Systematic Review of Oral Manifestations in Celiac Disease. *J Clin Med*. 12(12), pp. 3874. <https://doi.org/10.3390/jcm12123874>
- Ludovichetti, F. S., Signoriello, A. G., Giroto, L., Del Dot, L., Piovan, S., & Mazzoleni, S. (2022). Oro-dental lesions in pediatric patients with celiac disease: an observational retrospective clinical study. *Rev Esp Enferm Dig*. 114(11), pp. 654-659. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8422/2021>
- Macho, V. M. P., Coelho, A. S., Veloso E Silva, D. M., & de Andrade, D. J. C. (2017). Oral manifestations in pediatric patients with coelic disease – A Review Article. *Open Dent J*, 11(1), pp. 539-545. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010539>
- Macho, V. M. P., de Barros Menéres Manso, M. C., e Silva, D. M., & Andrade, D. J. (2019). Does the introduction of gluten-free diet influence the prevalence of oral soft tissue lesions in celiac disease? *J. Int. Oral Health*. 11, pp. 347. https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_134_19

- Macho, V. M. P., de Barros Menéres Manso, M. C., e Silva, D. M., & Andrade, D. J. (2020). The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. *Journal of Dental Sciences*, 15, 345 - 350.
- Moreau, L., Dicky, O., Mas, E., Noirrit, E., Marty, M., Vaysse, F., & Olives, J. P. (2021). Oral manifestations of celiac disease in French Children. *Archives of Pediatric*, 28(2), pp. 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.11.002>
- Nieri, M., Tofani, E., Defraia, E., Giuntini, V., & Franchi, L. (2017). Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent*. 65, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.07.00>
- Nurminen, S., Kivelä, L., Huhtala, H., Kaukinen, K., & Kurppa, K. (2019). Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*, 108, pp. 681-687. <https://doi.org/10.1111/apa.14324>
- Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrinicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., Elli, L., & Grizzi, F. (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 8(2), pp. 27-38. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i2.27>
- Paul, S. P., Kirkham, E. N., John, R., Staines, K., & Basude, D. (2016). Coeliac disease in children - an update for general dental practitioners. *Br Dent J*, 220(9), pp. 481–485. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.336>
- Sahin, Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 10(4), pp. 53-71. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>
- Saraceno, R., Perugia, C., Ventura, A., LORè, B., Chimenti, S., & Docimo, R. (2016). Aphthous, celiac disease and other dental disorders in childhood. *G Ital Dermatol Venereol*. 151(3), pp. 239-243.
- Shahraki, T., Mehr, S.O., Hill, I.D., & Shahraki, M. (2018). A Comparison of the Prevalence of Dental Enamel Defects and Other Oral Findings in Children with and Without Celiac Disease. *Iranian Journal of Pediatrics*, 29(1), pp. e64353.
- Szaflarska-Poplawska, A. (2015). Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Prz Gastroenterol*. 10(1), pp. 12–17.
- Therrien, A., Kelly, C.P. & Silvester, J.A. (2020). Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 54(1), pp. 8-21. <https://doi.org/>
- Thomas, C., Dimmock, M., Gilletta de Saint-Joseph, C., Barres, B., Paul, C., Cousty, S., & Laurencin-Dalicieux, S. (2021). How Oral Specialists Can Help Diagnose and Manage Extra-Digestive Inflammatory Bowel Disease Complications. *Case Rep Gastroenterol*, 15(1), pp. 276-281. <https://doi.org/10.1159/000513156>
- Wieser, H., Ciacci, C., Gizzi, C., & Santonicola, A. (2023a). Otorhinolaryngological Manifestations and Esophageal Disorders in Celiac Disease: A Narrative Review. *J Clin Med*. 12(22), pp. 7036. <https://doi.org/10.3390/jcm12227036>
- Wieser, H., Amato, M., Caggiano, M., & Ciacci, C. (2023b). Dental Manifestations and Celiac Disease-An Overview. *J Clin Med*. 12(8), pp. 2801. <https://doi.org/10.3390/jcm12082801>

- Wungjiranirun, M., Kelly, C.P. & Leffler, D.A. (2016). Current Status of Celiac Disease Drug Development. *Am J Gastroenterol*, 3, pp. 1–8. <https://doi.org/>
- Zoumpoulakis, M, Fotoulaki, M., Topitsoglou, V., Lazidou, P., Zouloumis, L., & Kotsanos, N. (2019). Prevalence of dental enamel defects, aphthous-like ulcers and other oral manifestations in celiac children and adolescents: A comparative study. *J Clin Pediatr Dent*, 43(4), pp. 274-280. [https://doi.org/ 10.17796/1053-4625-43.4.9](https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.4.9)