

Ana Filipa Ribeiro Jorge

Diagnóstico de doença celíaca através da saliva

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Ana Filipa Ribeiro Jorge

Diagnóstico de doença celíaca através da saliva

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Ana Filipa Ribeiro Jorge

Diagnóstico de doença celíaca através da saliva

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para a obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

A doença celíaca é uma patologia baseada numa intolerância à ingestão de glúten estando subjacente a uma predisposição genética com difícil diagnóstico. Esta patologia tem inúmeras características clínicas, nomeadamente diarreia crónica, cansaço, distensão abdominal, vómitos, perda de peso, fraqueza muscular, fezes soltas e severa atrofia da mucosa do intestino delgado. Existem vários tipos de meios de diagnóstico para a doença celíaca, como, serologia e biópsia duodenal, sendo a última o meio mais importante de diagnóstico.

O objectivo desta revisão narrativa da literatura consistiu no possível diagnóstico desta patologia através da saliva usando anticorpos, sendo este um método menos invasivo e rápido podendo fazer um diagnóstico inicial de triagem.

Palavras-chave: “doença celíaca”, “saúde oral”, “diagnóstico salivar” e “medicina oral”

ABSTRACT

Celiac disease is a pathology based on an intolerance to gluten intake and underlies a genetic predisposition with difficult diagnosis. This pathology has numerous clinical features, such as chronic diarrhea, tiredness, abdominal distension, vomiting, weight loss, muscle weakness, loose stools and severe mucosal atrophy of the small intestine. There are several types of diagnostic tools for celiac disease, such as serology and duodenal biopsy, the last one being the most important diagnostic tool.

The objective of this narrative review of the literature consisted in the possible diagnosis of this pathology through saliva using antibodies, which is a less invasive and fast method and can make an initial diagnosis of screening.

Keywords: “celiac disease”, “oral health”, “diagnosis saliva” e “oral medicine”

DEDICATÓRIA

Às minhas queridas avós, Francisca e Gertrudes, e à minha grande amiga Catarina.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que sempre me apoiaram incondicionalmente em toda a minha vida e pelos valores que inculcaram fazendo de mim o que sou hoje, por todo o amor, por estarem ao meu lado nas horas que chorei e nas horas que sorri, nas horas que me lamentei e nas horas que de uma forma ou de outra demonstrei total alegria. Aos meus irmãos, que apesar de reguilhas, sempre tiveram comigo em todos os momentos bons e maus da minha vida. Vocês fizeram, fazem e farão sempre parte da minha história.

Aos meus avós, Gertrudes, Francisca, Augusto e José e à minha tia avó Perpétua que sempre me apoiaram e motivaram para alcançar todos os meus objectivos e ver que todos os bons momentos prevalecem sobre os maus.

Ao meu namorado Rodrigo, por todo o amor e carinho, por todo o apoio e motivação, pelo sorriso diário, sem mágoas ou rancores, agradecer de peito aberto e alma explosiva.

Ao meu grande e velho amigo Daniel B. por todo o apoio incondicional, carinho e por toda amizade.

Às minhas velhas amigas Catarina S., Raquel A., Ana Cecilia V., Inês L. e Joana P. por toda a luta e amor incondicional, por todo o apoio desde pequeninas até ao banco de jardim e bengala.

Aos meus velhos amigos Ramos e André Rita por toda a amizade, por todos os bons momentos e por sempre me apoiarem.

A todos os meus grandes amigos do Barreiro, que sempre estiveram presentes na minha vida e me proporcionaram muitos bons momentos.

Em especial aos meus queridos amigos Raquel S., Nuno F. e Diogo M. por todo este percurso académico, por toda a amizade, por todo o carinho e amor e por todo o apoio e motivação.

Aos meus padrinhos de curso e aos meus afilhados por fazerem de mim uma afilhada e madrinha muito orgulhosa.

Às minhas queridas amigas Raquel C., Rita O., Cátia R., Clérigo, Margarida B., Ana S. que foram incansáveis nestes últimos anos, agradeço-vos toda a amizade, amor, ajuda, incentivo e todos os bons momentos que me deram.

A todos os amigos que fiz neste percurso académico, que fizeram com que tivesse uma das melhores experiências da minha vida, por todo o companheirismo que me fez crescer, rir e amar.

E, por fim mas não menos importante, agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro Trancoso, pela atenção e disponibilidade demonstrada ao longo da realização desta dissertação.

A todos, o meu muito obrigada

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	xiii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	4
1. Epidemiologia.....	4
2. Apresentações clínicas	5
3. Diagnóstico	7
i. Biópsia duodenal	7
ii. Serologia	9
a) Antitransglutaminase tecidual (anti-tTG IgA).....	9
b) Antiendomísio IgA (EMA).....	10
c) Anticorpos Antigliadina (AGA IgA).....	10
d) Deficiência seletiva de IgA.....	10
e) Tipagem antigeneo leucocitário humano (HLA).....	11
4. Diagnóstico através da saliva.....	11

5. Tratamento das manifestações orais	13
III. DISCUSSÃO	14
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA	16

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Adaptado de Brandão, 2007	4
Tabela 2- Adaptado de Silva e Furlanetto, 2010.	5
Tabela 3- Adaptado de Silva e Furlanetto, 2010	9

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AGA - antigliadina

Anti-tTG – antitransglutaminase

ARA - antireticulina

ELISA - ensaio de imunoabsorção enzimática

EmA - antiendomíseo

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*. Tradução livre: vírus imunodeficiência humana

HLA – *Human Leukocyte Antigen*. Tradução livre: antígeno leucocitário humano

IgA - imunoglobulina A

IgG – imunoglobulina B

IgM – imunoglobulina M

PMN – neutrófilos polimorfonucleados

RIA – *Radio Immuno Ensayo*. Tradução livre: ensaio radioimuno serológico

tTGA – tecido transglutaminase

tTG-Abs – anticorpos autoimunes transglutaminase

tTG-2 - transglutaminase tecidual

I. INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma intolerância à ingestão de glúten, uma molécula que se encontra naturalmente em cereais como cevada, centeio, trigo e malte. Em indivíduos geneticamente predispostos, é caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado levando à atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e, como tal, a uma variedade de manifestações clínicas (Silva e Furlanetto, 2010).

A doença celíaca é um distúrbio que continua a surpreender. É muito mais comum do que se reconhecia anteriormente, na verdade, muitas pessoas com doença celíaca podem ter relativamente poucos sintomas evidentes. Não é simplesmente uma doença do intestino, mas um distúrbio auto-imune de múltiplos sistemas. O autoanticorpo circulante característico da transglutaminase tecidual (tTG-2) não é simplesmente um marcador diagnóstico, mas que pode afetar a proliferação e o funcionamento celular (Murch, 2016).

Esta patologia é uma enteropatia que afeta o intestino delgado, sendo causada pela ativação das células T e células B como resposta imune à proteína, numa pessoa que manifeste predisposição genética (Mina, *et alli.*, 2011).

A doença celíaca apresenta uma elevada taxa de morbidade quando não sujeita a tratamento, sendo que anemia, infertilidade, osteoporose, cancro, e, principalmente o linfoma intestinal, estão entre os riscos de complicação para estes pacientes (Silva e Furlanetto, 2010).

Algumas das evidências clínicas desta patologia são diarreia crónica, cansaço, distensão abdominal, flatulência, vômitos, perda de peso, fraqueza muscular e fezes soltas. Nestes pacientes ocorre uma severa atrofia da mucosa do intestino delgado superior e para um diagnóstico preciso deve ser efectuada uma biópsia intestinal (Dane e Gürbüz, 2016).

As alterações orais em pacientes com doença celíaca não são extensas, alguns estudos referem defeitos de esmalte contínuos e simétricos e úlceras orais recorrentes (Mina, *et alli.*, 2011).

O diagnóstico de doença celíaca nem sempre é fácil de ser realizado. Em cerca

de 10% dos casos, há dificuldade no diagnóstico por achados discordantes entre sorologia, clínica e histologia. O diagnóstico de doença celíaca deve ser presumido em qualquer paciente com diarreia crónica, distensão abdominal, flatulência, anemia ferropénica, osteoporose de início precoce, elevação de transaminases, familiares de primeiro e segundo grau portadores de doença celíaca, síndrome de intestino irritável, hipocalcemia, assim como deficiência de ácido fólico e vitaminas liposolúveis. A doença celíaca está associada a diversas doenças como diabetes *mellitus* tipo I, hipo e hipertireoidismo, síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, autismo, depressão, epilepsia, ataxia cerebelar, infertilidade, puberdade tardia, deficiência de IgA seletiva, síndrome de Turner, síndrome de Down e neuropatia periférica (Silva e Furlanetto, 2010).

A doença celíaca é uma doença intestinal crónica causada pela intolerância ao glúten, associada a má digestão e absorção da maioria dos nutrientes e vitaminas, que podem afectar tanto o desenvolvimento da dentição como da mucosa oral (Silva e Furlanetto, 2010).

Os defeitos de esmalte e úlceras orais recorrentes podem ser considerados os primeiros e mais comuns sinais da doença celíaca, pelo que o médico dentista pode suspeitar e encaminhar para diagnóstico da doença mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais (Shteyer *et alli.*, 2013).

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a formulação desta revisão narrativa da literatura, foi desenvolvida uma pesquisa entre Setembro de 2017 e Junho de 2018, recorrendo à Biblioteca Ricardo Reis da Universidade Fernando Pessoa e às bases de dados electrónicas *PubMed* e *B-on* utilizando, para esse fim, as seguintes “palavras chave”: “*celiac disease*”, “*oral health*”, “*diagnosis saliva*” e “*oral medicine*”.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos publicados no espaço temporal compreendido entre 2007 e 2017, nos idiomas português e inglês.

Definiram-se como critérios de exclusão artigos que não apresentassem informação relevante para a elaboração da presente dissertação, artigos escritos noutros idiomas que não os admitidos e artigos que não disponibilizavam texto completo de

forma gratuita.

Foram identificados 84 artigos, dos quais foram selecionados 12, por cumprirem os critérios de inclusão estabelecidos.

Para além dos referidos artigos científicos, foi também consultada uma obra literária de interesse como forma de complemento à realização da presente dissertação.

II. DESENVOLVIMENTO

1. EPIDEMIOLOGIA

Em Portugal, usando apenas a biópsia intestinal como método de diagnóstico, a incidência de doença celíaca está estimada entre 1/3.833 e 1/3.648 (Brandão, 2007).

De 1975 a 1990, em Portugal, quase 100% dos casos apresentavam-se clinicamente a nível digestivo com os seguintes sintomas: diarreia crónica, distensão abdominal, perda de peso e má nutrição (Brandão, 2007).

Ultimamente surgiram testes imunológicos de rastreio com elevada especificidade e sensibilidade, e que permitem uma melhor seleção de casos para serem referenciados à biópsia jejunal bem como outros meios de diagnóstico com o intuito de deteção dos anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual(anti-tTG) (Brandão, 2007).

Devido à introdução de cereais na dieta, esta doença por norma manifesta-se desde o 6º mês de vida. A sua incidência varia de país para país e predomina em caucasianos. No entanto, também incide em países com uma grande taxa de cruzamento racial, nomeadamente em mulatos (Silva, *et alli.*, 2008).

No quadro seguinte apresentam-se alguns estudos efectuados entre os anos 2001 e 2005, onde se verifica valores que variam entre os 0,5% e os 2% das populações estudadas.

País	Ano	Autor	Nº de casos	Idade	Prevalência
Turquia	2005	Ertekin	1263	6 a 17 anos	1:115
Suécia	2005	Anneli	690	Crianças	1:115
Israel	2002	Shamir	1571	População geral	1:157
Suiça	2002	Rutz	1450	11 a 18 anos	1:132
Espanha	2002	Cilleruello	3378	10 a 12 anos	1:210
Portugal	2002	H Antunes	536	13 a 14 anos	1:134
Finlândia	2001	Maki	3654	7 a 16 anos	1:99

Tabela 1- Adaptado de Brandão, 2007

Com o conhecimento geral atual da doença, podemos concluir que temos de estar com especial atenção aos detalhes clínicos e aos vários tipos de diagnóstico, com o intuito de rastrear, usando como principal exame a biópsia duodeno-jejunal (Brandão, 2007).

2. APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

A doença celíaca é provocada pelo glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis e a resposta auto-imune surge principalmente na mucosa intestinal, logo a mucosa duodenal afectada é uma característica chave desta patologia (Krupa-Kozak, *et alli.*, 2016).

As manifestações clínicas da doença celíaca podem variar, conforme descrito na seguinte tabela:

Forma clássica	Má absorção intestinal sintomática. Pode ocorrer diarreia crónica, dor abdominal, perda de peso e flatuência.
Forma atípica	Ausência de sintomas ou poucos sintomas gastrointestinais, presença de sintomas atípicos, como anemia por deficiência de ferro, osteoporose ou osteopenia, infertilidade, baixa estatura. É a apresentação mais comum.
Forma silenciosa	Diagnóstico ocasional, histológico ou sorológico, em indivíduos assintomáticos
Forma latente	Existem duas formas: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com diagnóstico prévio de doença celíaca, que responderam à dieta isenta de glúten, e apresentam histologia normal ou apenas aumento de linfócitos intraepiteliais. • Indivíduos com mucosa intestinal normal, sob dieta com glúten, que subsequentemente desenvolverão doença celíaca.
Forma refratária	Pacientes com doença celíaca que não respondem à dieta isenta de glúten.

Tabela 2- Adaptado de Silva e Furlanetto, 2010.

A doença celíaca pode apresentar-se com manifestações orais porque a cavidade oral representa a primeira parte do tracto gastrointestinal (Dane e Gürbüz, 2016).

Os sintomas e sinais orais (hipoplasia de esmalte do dente, úlceras da mucosa oral, dor ou sensação de queimadura da língua) em pacientes celíacos tem uma

importância fundamental como factores de suspeita para o diagnóstico desta doença. Os principais marcadores serológicos descritos são antigliadina (AGA), antireticulina (ARA) e anticorpos antiendomíio (EmA). Os anticorpos EmA têm demonstrado um alto grau de especificidade e sensibilidade em vários estágios da doença e actualmente considerado o melhor teste de rastreio (Silva, *et alli.*, 2008).

Segundo Silva, *et alli.*, (2008), no exame intra-oral, foi encontrada a presença de lesões em três regiões da mucosa oral:

- 1) Ulceração bem definida sintomática, coberta por fibrina, com halo eritematoso, localizado na porção anterior do pavimento da boca e afetando a carúncula sublingual e o freio lingual;
- 2) Extensa ulceração sintomática, coberta por tecido de fibrina, com halo eritematoso, na região posterior do fundo do vestíbulo, estendendo-se à mucosa jugal;
- 3) Uma extensa área eritematosa que apresenta várias ulcerações pequenas sintomáticas no vértice lingual;

A doença celíaca pode afetar tanto o desenvolvimento da dentição como a mucosa oral (Silva, *et alli.*, 2008).

Segundo Carvalho *et alli.* (2015), num estudo realizado com 52 crianças, as crianças com diagnóstico de doença celíaca confirmado, tiveram uma taxa elevada de defeitos de esmalte e úlceras orais recorrentes, bem como, fluxo salivar reduzido. A maioria dos defeitos de esmalte nestas crianças foram identificados nos incisivos e molares permanentes.

Incisivos e primeiros molares permanentes são os dentes mais afectados, talvez porque a fase odontogénica coincide com a fase ativa da doença (Silva, *et alli.*, 2008).

A hipoplasia do esmalte é um sinal frequente de doença celíaca, possivelmente sendo a única manifestação em crianças e adolescentes não tratados, sendo esta, causada por hipocalcemia durante a formação de esmalte. Além da hipocalcemia, outros factores sistémicos estão associados à hipoplasia do esmalte, como a desnutrição e a vitamina D (Silva, *et alli.*, 2008).

É um processo imunológico induzido por glúten que entre os 6-7 anos de idade, afeta o esmalte induzindo defeitos na sua formação (Silva, *et alli.*, 2008).

Os principais sinais orais associados à doença celíaca são queilite angular, glossite e língua desepiteliada (Silva, *et alli.*, 2008).

A relação da doença celíaca e as úlceras orais recorrentes é que estas podem estar associadas a carência de ferro, ácido fólico ou pela deficiência de vitamina B12 (Dane e Gürbüz, 2016).

As úlceras são o tipo mais comum de lesão na boca, apresentando uma forma papular ou erosiva, geralmente com uma margem eritematosa (Silva, *et alli.*, 2008).

Alguns autores afirmam que indivíduos com doença celíaca têm uma incidência elevada de úlceras orais recorrentes e propõem que este possa ser um indicador precoce ou sinal de doença celíaca (Silva, *et alli.*, 2008).

A doença celíaca inclui uma grande variedade de manifestações extra-intestinais nomeadamente na cavidade oral, sendo as mais recorrentes: defeitos de esmalte dentário, úlceras orais recorrentes (Shteyer, *et alli.*, 2013).

Shteyer, *et alli.* (2013), mostra que as crianças com doença celíaca com adesão à dieta isenta de glúten, têm uma menor incidência de *streptococcus mutans* salivares e colonização de *lactobacillus*, o que se traduz numa redução da prevalência de cárie.

3. **DIAGNÓSTICO**

i. **BIÓPSIA DUODENAL**

Independentemente dos testes serológicos serem positivos não devemos pressupor logo diagnóstico de doença celíaca e iniciar uma dieta sem glúten para a vida inteira sem termos confirmação em achados histológicos (Silva e Furlanetto, 2010).

Não devemos também usar apenas o diagnóstico histológico para confirmação da doença, pois a incidência da doença não afecta de modo uniforme o intestino delgado e este não deve ser usado como diagnóstico diferencial (Silva e Furlanetto, 2010).

Relativamente à mucosa intestinal esta tem um padrão salteado, que ao usarmos a técnica de magnificação, é bastante visível (Silva e Furlanetto, 2010).

A amostra histológica deve refletir as alterações da mucosa correspondente à doença celíaca, bem como a avaliação e a descrição da infiltração linfocitária, padrão das criptas e atrofia vilositária (Silva e Furlanetto, 2010).

De acordo com Silva e Furlanetto, (2010), a avaliação histológica deve seguir a classificação de Marsh em que esta avalia os sintomas com o grau de lesão tecidual:

- Marsh I- lesão infiltrativa, arquitetura vilosa e mucosa normal, aumento de linfócitos intra-epiteliais (>30-40 linfócitos por 100 entrócitos contados);
- Marsh II- lesão hiperplásica, semelhante ao marsh I, mas também apresenta hiperplasias de criptas;
- Marsh III- lesão destrutiva, subdividindo em: Atrofia vilosa parcial, Atrofia vilosa subtotal e Atrofia vilosa total;

Para um bom diagnóstico o paciente tem de estar isento da dieta sem glúten, mesmo que este apresente testes serológicos negativos e elevada probabilidade da doença celíaca, caso contrário este deve permanecer numa dieta com glúten no mínimo 4 semanas antes de realização da biópsia. Todavia, existem pacientes com resposta a nível histológico tardia (Silva e Furlanetto, 2010).

O uso de corticóides e imunossupressores podem levar a uma camuflagem da inflamação e da arquitectura do intestino (Silva e Furlanetto, 2010).

Durante a endoscopia podem ser identificados os seguintes achados sugestivos de doença celíaca: Pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação (Silva e Furlanetto, 2010).

Estão apresentadas na tabela algumas doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial:

Diagnóstico diferencial de doença celíaca	
Anorexia nervosa	Enterite por radiação
Enteropatia autoimune	SII (Síndrome do intestino irritável)
Supercrescimento bacteriano	Enterite isquêmica
Sprue colagenoso	Intolerância a lactose
Doença de Crohn	Imunodeficiência comum variável
Giardíase	Intolerância à proteína da soja
Enteropatia do HIV	Sprue tropical
Hipogamaglobulinemia	Tuberculose
Gastroenterite infecciosa	Doença de Whipple
Linfoma intestinal	Síndrome de Zollinger-Ellison
Gastroenterite eosinofílica	

Tabela 3- Adaptado de Silva e Furlanetto, 2010

ii. **SEROLOGIA**

Os marcadores utilizados são os anticorpos antiendomísio (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), pois são sensíveis para o diagnóstico inicial de doença celíaca (Silva e Furlanetto, 2010).

Diversos estudos evidenciaram alta correlação de resultados, não sendo necessária a pesquisa de ambos (Silva e Furlanetto, 2010).

O teste serológico quando positivo sugere o diagnóstico de doença celíaca mas a biópsia duodenal ainda é o padrão ouro (Silva e Furlanetto, 2010).

A serologia positiva pode tornar-se negativa após 6 a 12 meses efetuando dieta isenta de glúten. A sensibilidade dos marcadores serológicos está relacionada com o grau de dano histológico na doença celíaca tanto no momento de diagnóstico como no acompanhamento da aderência à dieta sem glúten. É alta a sensibilidade dos testes serológicos quando houver atrofia vilosa total e diminuição progressiva das vilosidades, na medida em que os achados histológicos estão menos alterados. Logo, a serologia negativa não exclui o diagnóstico de doença celíaca (Silva e Furlanetto, 2010).

a) Antitransglutaminase tecidual (anti-tTG IgA)

O antígeno contra o qual os anticorpos antiendomíseo são direcionados é a

enzima transglutaminase. O anti-tTG é o anticorpo contra a transglutaminase tecidual (a enzima responsável pela desaminação da gliadina na lâmina própria).

Esse teste é realizado pelo método de ELISA. Algumas doenças podem interferir nos resultados, levando a falso-positivos, como doença hepática crônica, insuficiência cardíaca, artrite, diabetes *mellitus* e doença inflamatória intestinal. Essa interferência tem diminuído com os testes de última geração (Silva e Furlanetto, 2010).

Isoladamente, é o mais eficiente teste serológico para detecção de doença celíaca. Pode ser realizado com uma pequena amostra de sangue retirada do dedo. Foi demonstrado recentemente que tTG-Abs RIA pode ser detectado na saliva humana, o que poderá evitar a colheita de sangue, que facilita o diagnóstico de doença celíaca, especialmente em crianças. A pesquisa do anti-tTG IgA tem alta sensibilidade para o diagnóstico de doença celíaca e para o acompanhamento de pacientes com dieta isenta de glúten (Silva e Furlanetto, 2010).

b) Antiendomísio IgA (EMA)

Anticorpos EMA IgA ligam-se ao endomísio, o tecido conjuntivo ao redor do músculo liso, produzindo um padrão característico. É detectado por imunofluorescência indireta. É um método que demora mais tempo, em relação ao método de ELISA (Silva e Furlanetto, 2010).

c) Anticorpos Antigliadina (AGA IgA)

Este é o marcador mais antigo e é determinado pelo método ELISA. Os valores de referência não são constantes entre os laboratórios. A sua eficácia é difícil de definir, pois os dados disponíveis na literatura são heterogêneos e não permitem a comparação. Há outros testes com melhor desempenho diagnóstico (Silva e Furlanetto, 2010).

d) Deficiência seletiva de IgA

Deficiência de IgA é a mais comum imunodeficiência humana e é 10-15 vezes mais comum em pacientes com doença celíaca. Entretanto, a dosagem de IgA só deve ser realizada se houver elevada suspeita desta deficiência (Silva e Furlanetto, 2010).

Nos pacientes com deficiência seletiva de IgA, pode ser realizada a serologia

com IgG, tanto o EMA IgG quanto o tTGA IgG têm excelente sensibilidade (próxima de 100%) e especificidade. Porém, testes baseados em IgG têm menor sensibilidade e especificidade em relação aos baseados em IgA. Logo, se a serologia (EMA IgA ou tTGA IgA) for negativa em pacientes com alta suspeição de doença celíaca, deve ser doseada a IgA sérica. Se houver elevada suspeita de doença celíaca, com testes persistentemente negativos, os indivíduos devem realizar tipagem para HLA e, se positivos, devem realizar biópsia duodenal (Silva e Furlanetto, 2010).

e) Tipagem antígeno leucocitário humano (HLA)

É um método inicial para a investigação dos familiares de pacientes com doença celíaca. A tipagem HLA exclui um terço dos familiares de primeiro grau e identifica indivíduos para avaliação com biópsia. A tipagem HLA também é útil para excluir a doença em pacientes que já estejam em dieta sem glúten ou para os indivíduos nos quais o diagnóstico não está claro. Os marcadores usados na tipagem HLA são o alelo HLA DQ2 e o HLA DQ8 (Silva e Furlanetto, 2010).

4. DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DA SALIVA

As principais diferenças, na cavidade oral, em pacientes que façam ou não dieta isenta de glúten e controlo da doença, são a presença de PMNs (neutrófilos polimorfonucleados) na mucosa oral e proteínas salivares. Estes achados podem ser considerados como marcadores para a doença celíaca em conjunto com outros sintomas e sinais (Mina, *et alli.*, 2011).

Segundo Adornetto *et alli.* (2015), demonstrou-se que é possível realizar um rastreio de doença celíaca através de um método rápido, simples, barato e sensível, capaz de detectar anticorpos anti-tTG em amostras de saliva facilmente obtidas por técnicas não invasivas.

Atualmente, o radioimunoensaio de fase fluida é o único método capaz de detectar anticorpos anti-transglutaminase em amostras salivares, com enorme especificidade e sensibilidade (Adornetto, *et alli.*, 2015).

A saliva tem altas concentrações de glicoproteínas diferentes, tais como mucinas e aglutininas salivares, que aumentam a viscosidade das amostras e vinculam outras proteínas (Adornetto, *et alli.*, 2015).

A presença de anticorpos anti-transglutaminase na saliva, pode ser considerada um marcador útil para diagnóstico e triagem inicial não invasiva e altamente sensível, relativamente à doença celíaca (Condò, *et alli.*, 2013).

Em doentes celíacos existe uma menor produção de amilase, que secreta IgA e IgM em comparação com as quantidades encontradas em indivíduos saudáveis (Condò, *et alli.*, 2013).

Bonamico, *et alli.*, (2011) realizou um teste salivar que consiste na detecção da doença através de um radioimunoensaio numa amostra de 32 crianças que comprovou que o mesmo é sensível e específico tendo uma boa relação comparativamente com amostras de soro. Na mostra de 32 crianças, 31 das 32 crianças que revelaram resultados positivos com o teste de saliva foram confirmados por análise de soro e 28 das 29 crianças que se submeteram ao exame de biópsia intestinal, este detetou atrofia das vilosidades. Apenas uma menina, com níveis salivares de anti-transglutaminase IgA no limite e positivo em soro, apresentou lesões de Marsh tipo I.

A medição da imunoglobina anti-transglutaminase IgA é um teste valioso e não invasivo que pode ser usado para o diagnóstico de doença celíaca numa escala grande (Ocmant e Mascart, 2007).

De acordo com o estudo realizado por Condò *et alli.* (2013), numa amostra de 17 pacientes, foi elaborada uma comparação dos resultados da presença de anti transglutaminase numa amostra de sangue e numa amostra de saliva, com o intuito de saber a especificidade e sensibilidade de diagnóstico através da saliva. Numa amostra de 17 pacientes, 14 são definitivamente positivos tanto para a amostra de sangue como para a amostra de saliva, 2 pacientes são fracamente positivas na amostra de saliva e positivas na amostra de sangue e 1 positivo na amostra de saliva mas negativo no sangue.

Este autor demonstrou uma correspondência entre a primeira e a segunda amostra de saliva na mesma amostra de 17 pacientes, mostrando que estes pacientes com doença celíaca têm sempre presente a antitransglutaminase apesar da inclusão do início de dieta isenta de glúten após 6 meses.

5. TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS

De acordo com Silva, *et alli.*, (2008), visto que as lesões orais causam desconforto e dificultam a alimentação do paciente, foi instituído o tratamento tópico com dexametasona, colutório diário de 5ml a cada 6 horas, durante 15 dias. Os doentes foram avaliados e as úlceras desapareceram em 4 a 5 dias após o começo do tratamento.

Um estudo de Shteyer *et alli.* (2013), revelou que as crianças com doença celíaca ao receberem dieta isenta de glúten tinham menor grau de placa bacteriana, visto que este grupo tinha hábitos de higiene oral significativamente melhores que os outros grupos.

O único tratamento eficaz é a realização de uma dieta isenta de glúten, capaz de reduzir ou mesmo eliminar os sintomas e restabelecer uma fisiologia intestinal adequada (Adornetto, *et alli.*, 2015).

III. DISCUSSÃO

Segundo Silva e Furlanetto (2010), apesar da biópsia intestinal ser considerada o padrão de ouro do diagnóstico de doença celíaca, o diagnóstico desta patologia não deve ser estabelecido sem achados histológicos compatíveis independentemente dos testes de rastreio, como também não deve ser estabelecido apenas a partir do diagnóstico histológico.

Segundo Adornetto *et alli.* (2015), é possível detectar antitransglutaminase IgA com alta especificidade clínica e sensibilidade podendo assim evitar-se outros meios de diagnóstico mais invasivos em que para exames de rotina é necessário recolher amostras de sangue. Este autor também demonstra que é possível realizar o rastreio de doença celíaca com um método rápido, simples, barato e sensível capaz de detectar anticorpos anti-transglutaminase em amostras de saliva que são facilmente obtidas por técnicas não invasivas.

Segundo Ocmant e Mascart (2007), a detecção de anticorpos anti-transglutaminase é um teste serológico reconhecido como o teste de rastreio mais fiável.

Segundo Ocmant e Mascart (2007), é possível medir a concentração de antitransglutaminases presentes na saliva, sendo este um teste valioso e não invasivo que pode ser usado para o meio de diagnóstico inicial em grande escala.

Segundo Bonamico *et alli.* (2011) e Condò *et alli.* (2013), é possível exercer um meio de diagnóstico não invasivo, simples, barato, reprodutível e sensível usando a saliva num paciente com suspeita de doença celíaca. Na saliva estão presentes antitransglutaminases bem como outros sintomas clínicos e sinais, intra e extra orais.

IV. CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura e pesquisa de 12 artigos científicos e obra literária, podemos concluir que é possível a utilização da saliva como meio de diagnóstico da doença celíaca, sendo este um meio de diagnóstico específico, sensível, não invasivo e barato. É de fundamental importância que o médico dentista esteja ciente deste meio de diagnóstico, das manifestações clínicas orais e sistêmicas bem como da sintomatologia de modo a identificar possíveis doentes precocemente, atuando em sinergia com a consulta de Gastroenterologia.

V. BIBLIOGRAFIA

Adornetto, G., *et alli.* (2015). An electrochemical immunoassay for the screening of celiac disease in saliva samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(23), pp. 7189–7196.

Bonamico, M., *et alli.* (2011). First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 italian primary schoolchildren. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(1), pp. 17-20.

Brandão, A. N. (2007). A Doença Celíaca em Portugal e no Mundo. In: *Edição da Secção Portuguesa de Pediatria*. Segunda edição. Lisboa, pp. 17-18.

Carvalho, F., *et alli.* (2015). Oral aspects in celiac disease children: Clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(6), pp. 636–643.

Condò, R., *et alli.* (2013). The anti-transglutaminase auto-antibodies in children's saliva with a suspect coeliac disease: Clinical study. *Oral and Implantology*, 6(2), pp. 48–54.

Dane, A., Gürbüz, T. (2016). Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 17(1), pp. 53–56.

Krupa-Kozak, U., *et alli.* (2016). Inulin and fructooligosaccharide affect: In vitro calcium uptake and absorption from calcium-enriched gluten-free bread. *Food and Function*, 7(4), pp. 1950–1958.

Mina, S., *et alli.* (2012). Oral ecosystem alterations in celiac children: A follow-up study. *Archives of Oral Biology*, 57(2), pp. 154–160.

Murch, S. (2016). Recent advances in celiac disease. *Indian Journal of Pediatrics*, 83(12-13), pp. 1428-1435.

Ocmant, A., Mascart, F. (2007). Effective detection of celiac disease using salivary anti-transglutaminase. *The American Journal of Medicine*, 120(10), p. 15.

Shteyer, E., *et alli.* (2013). Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 57(1), pp. 49–52.

Silva, P., *et alli.* (2008). Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. *Medical Oral Patology Oral Cirgury Bucalmaxilofacial*, 13(9), pp. 559-562.

Silva, T., Furlanetto, T. (2010). Diagnóstico da doença celíaca em adultos. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(1), pp. 122–126.