

IMPASSES DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA CELÍACA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E SOCIAIS

Recebido em: 14/08/2023

Aceito em: 13/09/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i9.2023-002

Luany Rech Petry¹
Ludmilla Fernanda Martins Pereira²
Jean Carlos Fernando Besson³

RESUMO: A turva Doença Celíaca (DC) demonstra sua opacidade através dos aspectos clínicos de difícil detecção precoce. Essa delonga em identificar o enfermo e orientá-lo acerca dos hábitos de vida indispensáveis à saúde do portador de DC, acarreta desdobramentos prognósticos negativos, visto que o consumo crônico dos agentes irritantes gera lesões inflamatórias insistentes que, paulatinamente agredem o tecido gastrintestinal em diferentes níveis. Para além das lesões epiteliomucosas, as dores enfrentadas por esses pacientes permeiam a exclusão e a fobia social, as patologias psiquiátricas e as síndromes de humor deprimido. Além da demora diagnóstica que compromete de curto a extenso prazo os doentes, nota-se evidente falha nos dados epidemiológicos, que parecem se relacionar com o subdiagnóstico. Assim, reunimos estudos de epidemiologia de diferentes regiões e, em progressão de tempo, que demonstram aumento nos índices diagnósticos, além de teorias fisiopatológicas que parecem contribuir para o aumento de diagnósticos precoces. Para isso, extensas revisões literárias em livros referência dentre a prática médica e pesquisas complementares, tanto em artigos de aprofundamento e atualização literária, quanto diretrizes nacionais de manejo, constroem o presente estudo. Enfim, demonstra-se as importantes lacunas de conhecimento acerca dessa patologia cada vez mais prevalente.

PALAVRAS-CHAVE: Enteropatia Glúten Induzida; Glúten; Diagnóstico; Qualidade de Vida.

IMPASSES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE AND ITS CLINICAL AND SOCIAL REPERCUSSIONS

ABSTRACT: The blurred celiac disease demonstrates its opacity through clinical aspects that are difficult to detect early. This delay in identifying the patient and guiding him about the life habits essential to the health of the CD patient, leads to negative prognostic consequences, since the chronic consumption of irritating agents generates persistent inflammatory lesions that, gradually attack the gastrointestinal tissue at different levels. In addition to epitheliomucosal lesions, the pain faced by these patients permeates exclusion and social phobia, psychiatric pathologies and depressed mood syndromes. In addition to the diagnostic delay that compromises patients in the short to long term, there is an evident failure in the epidemiological data, which seems to be related to underdiagnosis. Thus, we gathered epidemiology studies from different regions and, over

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade Centro de Ensino Superior de Maringá (UNICESUMAR).
E-mail: lurechpetry@yahoo.com.br

² Graduanda em Medicina pela Universidade Centro de Ensino Superior de Maringá (UNICESUMAR).
E-mail: lud.fernanda@hotmail.com

³ Doutor em Ciências Biológicas-Biologia Celular e Molecular pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). E-mail: jean.besson@docentes.unicesumar.edu.br

time, that demonstrate an increase in diagnostic rates, in addition to pathophysiological theories that seem to contribute to the increase in early diagnoses. For this, extensive literary reviews in reference books within medical practice and complementary research, both in deepening articles and literary updating, as well as national management guidelines, build the present study. Finally, it demonstrates the important gaps in knowledge about this increasingly prevalent pathology.

KEYWORDS: Gluten-Induced Enteropathy, Gluten, Diagnosis, Quality of Life.

IMPASOS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD CELÁMICA Y SU IMPACTO CLÍNICO Y SOCIAL

RESUMEN: La Enfermedad Celular Nublada (DC) demuestra su opacidad a través de los aspectos clínicos de difícil detección en una etapa temprana. Este retraso en la identificación del enfermo y en el asesoramiento sobre los hábitos de vida indispensables para la salud del portador de DC, trae consigo un desarrollo pronóstico negativo, ya que el consumo crónico de agentes irritantes genera lesiones inflamatorias insistentes que, gradualmente, dañan el tejido gastrointestinal a diferentes niveles. Además de las lesiones epiteliomucosiales, el dolor que enfrentan estos pacientes permea la exclusión social y la fobia, los trastornos psiquiátricos y los síndromes deprimidos. Además del retraso en el diagnóstico que pone en peligro a los pacientes en el corto y largo plazo, es evidente que los datos epidemiológicos, que parecen estar relacionados con el subdiagnóstico, han fracasado. Por lo tanto, reunimos estudios epidemiológicos de diferentes regiones y, en una progresión del tiempo, que demuestran un incremento en los índices diagnósticos, además de teorías fisiopatológicas que parecen contribuir a un aumento en los diagnósticos precoces. Para ello, se construyen en este estudio amplias revisiones literarias en libros de referencia entre la práctica médica y las investigaciones complementarias, tanto en artículos de profundización y actualización literaria como en directrices nacionales para su manejo. En resumen, se están demostrando las importantes lagunas de conocimiento sobre esta patología cada vez más prevalente.

PALABRAS CLAVE: Enteropatía Gluten Inducida; Gluten; Diagnóstico; Calidad de Vida.

1. INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) evidencia caráter de auto-imunogenicidade, impelida por exposições de porções do trato gastrintestinal ao glúten, naqueles indivíduos com caracteres genéticos predisponentes (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2021). O quadro clínico da DC está definido em três formas de apresentação, contudo faltam informações importantes acerca da etiopatogenia. Por isso, o diagnóstico e o tratamento ainda se baseiam nas consequências do processo da doença, de modo que a busca ativa de alterações celulares, através da endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado e exame histopatológico, bem como a restrição dietética total do glúten são o padrão ouro atual de manejo, respectivamente (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015). Nesse viés,

somado ao quadro clínico arrastado e, por vezes, doloroso, a espera pelos sinais da doença desenvolve importante queda na qualidade de vida do portador.

Sob esse aspecto, a reação imune resultante impele à inflamação intensa, a qual resulta no histopatológico característico da Doença Celíaca. Essas alterações são encontradas com maior relevância nas porções proximais do intestino delgado (duodeno e jejuno), local de maior exposição ao glúten (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2021). Nesse viés, como a DC possui caráter crônico, a paulatina agressão ao tecido intestinal pode promover extensas lesões, que resultam em diminuição da superfície absorptiva, na redução da absorção de macronutrientes (proteínas, carboidratos e gorduras) e micronutrientes (vitaminas e minerais), além de manifestações extraintestinais (GROSSMAN; PORTH, 2021).

O espectro clínico dessa enteropatia crônica é variável (formas subclínicas e salientes) (LUZ; MOUZINHO; REIS; 2020), além de possuir caráter complexo e estar relacionada a idade em que os sintomas aparecem, influenciando sobre as manifestações clínicas, visto que detêm três apresentações com diferentes sintomatologias: Clássica, Não Clássica e Assintomática. A primeira e mais comum é a forma Clássica e normalmente é detectada logo no início da vida e se manifesta através de vômitos, diarreia, anorexia, distensão abdominal e déficit de crescimento nas crianças. Já a forma não clássica se apresenta normalmente até os 14 anos de idade e se manifesta com anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, baixa estatura e constipação intestinal. A forma assintomática precisa ser investigada quando há histórico familiar de primeiro grau para doença celíaca. (LIMA et., 2021)

A Doença Celíaca não tratada corretamente pode gerar complicações muito graves, dentre elas as neoplasias malignas (carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço) (GROSSMAN; PORTH 2021), bem como o câncer de esôfago que possui os mesmos fatores genéticos que a DC (BRASILEIRO FILHO, 2016); adenocarcinoma do esôfago, intestino delgado e grosso, pâncreas e vias biliares; linfoma não Hodgkin) (GROSSMAN; PORTH, 2021).

Apesar de o exame de escolha para o diagnóstico da Doença Celíaca ser através da realização de uma endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado, também é necessário a realização de um exame histopatológico e testes sorológicos para dosagem de determinados anticorpos e imunoglobulinas.

Segundo Kumar, Abbas, Aster (2016), diagnósticos precoces podem ser feitos através da sorologia citada em pacientes com anemia não responsiva ao tratamento, osteoporose e diabetes mellitus tipo 1, no mais Luz, Mouzinho e Reis (2020), ainda acrescenta a necessidade das testagens em indivíduos com parentes de primeiro grau celíacos.

O único tratamento possível para a doença celíaca é a retirada total do glúten durante toda a vida do doente, é preciso que o paciente se prive de comidas com o ingrediente ou que sejam preparadas em ambientes comuns àqueles de preparo convencional, qualquer quantidade de glúten pode fazer com que o indivíduo tenha reações severas (CORREIA; MARINHO, 2020). A adesão a essa dieta geralmente promove a resolução dos sintomas e modifica os testes sorológicos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

A retirada de um único ingrediente da dieta de um indivíduo pode trazer várias mudanças de hábitos e restrições sociais para o paciente. Há impacto nas relações sociais, na escola, no trabalho, no lazer, reuniões de família, participações em festas, eventos e atividades turísticas. Além disso, o celíaco sempre precisa estar atento aos ingredientes que compõem os rótulos de determinado produto e do preparo que aquele alimento teve. Na maioria das vezes isso resulta em uma dieta monótona, uma vez que as opções são escassas e os produtos possuem alto custo no mercado (ARAÚJO et., 2010).

Diante disso, a frequência da DC é subestimada e a falta de informações sobre a doença e a dificuldade aos meios de diagnóstico diminuem a possibilidade dos pacientes terem um tratamento adequado, diminui a melhora clínica e diminui a possibilidade desses pacientes serem diagnosticados o quanto antes. (Brasil, Ministério da Saúde, 2015)

Desse modo, diante de informações escassas sobre a doença celíaca, e a falta de conhecimento da população acerca dessa enfermidade se vê a necessidade de divulgar os principais sinais e sintomas que a doença possa acarretar, para que dessa maneira, a população fique atenta ao quadro clínico gerado pela doença e seja possível identificá-la logo no início.

Dessa forma, diante de todas as repercussões clínicas que o consumo do glúten pode gerar fica evidente a necessidade de se ter um diagnóstico precoce, visando um melhor prognóstico para a doença. Por isso, o presente estudo tem o objetivo de analisar

as repercussões do consumo do glúten a longo prazo na vida do indivíduo, e quais seriam os principais benefícios se ele fosse retirado precocemente.

Por fim, o estudo analisa as principais dificuldades em relação a qualidade de vida desses pacientes, no aspecto social e econômico.

2. MÉTODO

O estudo é uma revisão literária narrativa, onde foram utilizados, ainda, os seguintes descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: Celiac disease, Gluten, Diagnosis. Além disso, foram usados operadores Booleanos, a fim de facilitar e estratificar a busca. A avaliação dos artigos limitou-se aos anos de 2010 a 2021. Neste trabalho foram excluídas referências que não apresentaram conteúdos que contribuíssem para a realização dos objetivos deste estudo. A pesquisa realizada compreende uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa com natureza exploratória, com objetivo de agrupar e organizar as informações e resultados de outros trabalhos científicos, com o objetivo de responder à questão: Como o diagnóstico precoce pode ajudar no curso da doença celíaca e de que forma a doença celíaca afeta a qualidade de vida desses indivíduos.

A metodologia da revisão foi estruturada em etapas, sendo descritas da seguinte maneira: A primeira etapa foi a escolha do tema da pesquisa, na proposição de hipóteses, com o objetivo de propor uma questão norteadora para o trabalho e selecionados os descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: Celiac disease, Gluten, Diagnosis. Na segunda etapa, serão estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão. Serão selecionados artigos científicos publicados nas bases de bases de dados eletrônicos LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde) e MENDELEY, além disso também serão usados livros de patologia, fisiopatologia e propedêutica médica, com período de publicação de 2010 a 2021 sendo excluídos artigos que foram publicados antes de 2010.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Fisiopatologia

3.1.1 Fisiopatologia das enteropatias relacionadas ao trigo

O glúten, uma mistura de proteínas, é responsável por deflagrar a resposta inflamatória característica da Doença Celíaca, através de seus compostos que funcionam como antígenos. Ainda, segundo Sharma et al. (2020), outros compostos do trigo também

são capazes de desencadear os sintomas gastrointestinais característicos dessa entidade patológica, como a α -amilase, inibidores de tripsina (ATIs) e os FODMAPs (carboidratos de baixa absorção, como oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis), não necessariamente ligados a autoimunidade celíaca.

O glúten é composto por quantidades variáveis de proteínas do grupo das gliadinas e gluteninas, de acordo com a espécie e tipo de cultivo. São elas: subunidades de glutenina de alto peso molecular (HMWGS); (b) subunidades de glutenina de baixo peso molecular (LMWGS); (c) as prolaminas pobres em S (ômega [ω]-gliadinas); e (d) prolaminas ricas em S, nas quais estão incluídas a alfa (α), a beta (β) e a gama (γ) gliadina. Esses compostos são responsáveis pela extensibilidade (prolaminas) e elasticidade (gluteninas) das massas (ELIAS et al., 2017). As gliadinas são a fração álcool solúvel do glúten, um peptídeo produto natural da digestão da alfa2-gliadina revela importância na patogênese da DC. As prolaminas pertencem ao endosperma das sementes dos cereais, principais antígenos deflagradores da resposta inflamatória.

Segundo Sharma et al. (2020), o glúten está presente em cereais como trigo, centeio e cevada. Embora alguns estudos controversos envolvam a aveia na patogênese de algumas enteropatias, ela não contém glúten, mas sua pequena porcentagem (até 15%) de proteínas de armazenamento ricas em prolina (aveninas) representa um epitopo, dentre os identificados na aveia, que poderiam causar intolerância de baixa intensidade. No Brasil, ainda, segundo Elias et al. (2017), a aveia é acondicionada em ambientes comuns ao trigo, e demais cereais, impelindo uma contaminação cruzada de gliadina, mesmo que a aveia possua prolaminas ricas em glutamina, mas não em prolina, raramente tóxica. Demais estudos demonstraram possíveis contaminações em outros processos, bem como semeadura, cultivo, colheita, moagem e processamento da aveia. Além do exposto, o glúten contém teor elevado de resíduos polipeptídeos ricos em prolina, o que os torna resistentes à degradação proteolítica de determinadas proteases digestivas, e ainda mais antigênico.

A DC se enquadra em um dos distúrbios relacionados ao trigo, além de ser a mais prevalente dentre elas. Além da DC, a "non-celiac-gluten-sensitivity" (NCGS), a alergia ao trigo e a urticária de contato caracterizam esse conjunto de enteropatias, a DC relacionada a autoimunogenecidade, a NCGS relacionada a imunidade inata e alergias alimentares ao glúten, e a anafilaxia induzida por exercício dependente de trigo e a asma de Baker estão relacionadas a processos alérgicos. Essas entidades diagnósticas

requerem união de fatores genéticos e ambientais para a compreensão extensa de suas fisiopatologias. (SHARMA et al., 2020).

Acerca dos compostos listados relacionados ao trigo, os inibidores de tripsina (ATIs) e as lectinas compõem de 2% a 4% do total de proteínas do trigo. As ATIs são compactados de albumina através de ligação dissulfeto, caracterizam proteínas encontradas no endosperma da semente das plantas, além de serem resistentes à degradação pelas proteases. Esses compostos foram associados a antígenos devido aos ATIs desencadearem a resposta imune inata ativando o receptor toll-like (TLR) 4 em células mielóides e células apresentadoras de antígenos, dentre eles monócitos, macrófagos e células dendríticas na mucosa intestinal, a fim de produzir resposta inflamatória produzindo citocinas e quimiocinas, a exemplo da interleucina (IL)-8, fator de necrose tumoral (TNF)- α e proteína quimiotática de monócitos-1. Em consequência a essa ativação de células apresentadoras de antígenos por ATIs, as primeiras migram para os linfonodos periféricos e aumentam ainda mais a resposta imune deflagrada. Um processo alérgico, envolvendo imunidade inata (SHARMA et al., 2020).

Os ATIs estão relacionados aos sintomas não intestinais da NCGS, além de atuarem como alérgenos primários na asma de Baker. Já as lectinas possuem um grupo denominado aglutinina de gérmen de trigo, responsável por se ligar ao epitélio intestinal, danificar células intestinais e, por conseguinte, reduzir a absorção de nutrientes através do tecido intestinal. Os FODMAPs, por sua vez, são carboidratos de cadeia curta compostos por frutanos, galactanos, lactose, frutose, sorbitol, manitol e demais polióis. Tendo em vista que todas essas formas de FODMAPs estão presentes no trigo, as formas potenciais do leite, das frutas, da cebola, dos legumes e, dos açúcares e alimentos fermentados são a lactose, frutose, frutanos, galacto-oligossacarídeos e polióis, respectivamente. Durante a digestão, há ausência de enzimas clivadoras de FODMAPs, que são absorvidos lentamente no intestino delgado, e chegam não digeridos ao intestino grosso, onde são fermentados por bactérias intestinais produtoras de gases. Esse processo pode ser assintomático em eutróficos, mas a distensão das alças intestinais em pacientes acometidos por síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal pode ocasionar dor de estômago, constipação ou diarreia, desconforto, flatulência e inchaço. A exclusão dos FODMAPs da alimentação tem mais relevância entre a NCGS e síndrome do intestino irritável (SHARMA et al., 2020).

3.1.2 Fisiopatologia da doença celíaca

A DC representa uma enteropatia imunomediada crônica do intestino delgado que deflagra a indução da imunogenicidade mediante epitopos, as gluteninas e gliadinas possuem sequências específicas de aminoácidos que caracterizam esses epitopos, denominados peptídeos imunogênicos, antigênicos, de células T, desencadeadores de DC ou tóxicos. Esses acabam por desencadear a resposta imune em indivíduos geneticamente predispostos, já que contêm alto teor desses aminoácidos (glutamina e prolina), resistentes à degradação gastrointestinal. Então, como observado, a patogênese da DC permeia os fatores predisponentes genéticos e suas interações ambientais (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Desse modo, os fatores genéticos ainda não totalmente elucidados, demonstram relevância para a região HLA-D no cromossomo 6, que pode possuir alelos DQA1*0501 e DQB1*0201, os quais codificam o heterodímero DQ2 (presente em 90% dos europeus nórdicos com doença celíaca (CECIL, 2021) e está presente em até 95% dos afetados (BRASILEIRO FILHO, 2016)) e, um grupo menor porta o alelo HLA-DQ8, assim, tanto o alelo HLA-DQ8 como o HLA-DQ2 codificam proteínas do complexo de histocompatibilidade II (DQ2 e DQ8), expressas nas células apresentadoras de antígenos, responsáveis pelo reconhecimento dos epitopos. Outros não alelos HLA como 4q27 e 3q28 também estão fortemente associados a DC (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2021), além de polimorfismos encontrados em genes que regulam a resposta imunitária e a liberação de citocinas como a IL-2 (BRASILEIRO FILHO, 2016). Os epitopos de células T reconhecidos pelo sistema imune na DC já foram descritos e, os principais, estarão representados na Tabela 1. O mais imunogênico deles é a sequência peptídica 33-mer de a-gliadinas, rica em resíduos de prolina e glutamina, ela estimula células T após desaminação pela enzima transglutaminase tecidual (TG2), e está relacionado a dois anticorpos monoclonais específicos, o A1 e o G12 [Tabela 1] (SHARMA et al., 2020).

Nesse viés, o glúten é digerido pelas enzimas luminais e da borda em escova em aminoácidos e peptídeos, um deles, a alfa-gliadina, não digerível terminalmente pelas proteases gástricas, pancreáticas e da borda em escova intestinal. Esses peptídeos da gliadina impelem células epiteliais a expressarem IL-15, que por sua vez ativa e prolifera os linfócitos intraepiteliais CD8⁺ (imunidade inata) [Imagem 1]. Esses LTCD8⁺ expressam NKG2D (marcador de células natural killer) e receptor para MIC-A,

concomitantemente, os enterócitos da superfície intestinal são induzidos a expressarem MIC-A na sua membrana em resposta ao estresse, o que permite o ataque dos linfócitos intraepiteliais CD8⁺ a esses enterócitos. A consequente deflagração de dano epitelial, crônica pela exposição ao glúten constante, unido ao envolvimento de proteína humana zonulina (peptídeos de gliadina se ligam aos receptores TLR2 que resultam no aumento da produção de IL-1, através da mediação de MyD88, uma proteína chave responsável por mediar a liberação da zonulina em resposta à ingestão de glúten) e modulador das junções intestinais, aumentam, reversivelmente, a permeabilidade da barreira epitelial intestinal e, por conseguinte, permitem a passagem de outros peptídeos da gliadina para a lâmina própria (LP) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Nesse momento, o material que atravessa à LP reage com a transglutaminase tecidual (presente no epitélio da borda em escova do intestino ou na região extracelular subendotelial), que por sua vez promove a deamidação de resíduos selecionados de glutamina (presente na gliadina), esse processo forma peptídeos de gliadina com afinidade de ligação mais alta por DQ2 (peptídeos de gliadina conseguem se conectar aos receptores HLA das células apresentadoras de antígenos por ter carga negativa, e os receptores HLA por deterem bolsões de carga positiva) e são estimulantes potentes de maior relevância dos linfócitos TCD4⁺, outrora sensibilizados pelo glúten. A transglutaminase tecidual (TG2) representa importante autoantígeno reconhecido pelo anticorpo antiendomísio (EMA) associado a DC, essa enzima é dependente de um espaçamento entre a glutamina e a prolina, apenas sendo capaz de modificar algumas sequências de aminoácidos, e acaba por ser a responsável pelo aumento a imunogenicidade da gliadina e agravamento da DC. Assim, além do anticorpo EMA, estão envolvidos na patogênese antitransglutaminase (anti-tTG), antigliadina e, concomitantemente, LTCD4⁺, compostos pertencentes a imunidade adaptativa [Imagem 1].

Então, o linfócito TCD4⁺ sensibilizado e restrito a lâmina própria, libera interferon gama, o qual recruta linfócitos Th1, que ativados produzem IL-15 e IL- 21, responsáveis por ativar linfócitos intraepiteliais CD8⁺ citotóxicos (IELs), além de promoverem a atividade citotóxica dos LTCD8, contribuindo para inflamação e dano da mucosa intestinal. Ademais, os LTCD4⁺ (Th2) impelem a sensibilização de células B, promovendo a produção de anticorpos antiendomísio (EMA), anti-gliadina e anticorpos anti transglutaminase (anti-tTG) (tanto a presença do LTCD4⁺ quanto dos anticorpos

anti-gliadina (SHARMA et al., 2020), anti endomísio e anti-tTG denotam imunidade adaptativa). Importantes densidades de IELs e CD8 podem ser catalogadas na DC (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Segundo Brasileiro Filho (2016), esses anticorpos são relevantes para o diagnóstico, no entanto não determinam lesões nos enterócitos e mucosa [Imagem 2], visto que, como apresentado anteriormente, os danos ao epitélio são causados pelos LTCD8+ citotóxicos capazes de conectar-se aos enterócitos constituídos por MHCI de superfície mediante stress (MIC-I) (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2021). É relevante demonstrar que o locus HLA é responsável por menos de 50% [Tabela 1] dos componentes genéticos da DC (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016), sendo revelados 39 loci nao-HLA que afetam a DC (SHARMA et al., 2020), o que sugere a importância de estudos mais aprofundados acerca do assunto.

Em adição, os fatores ambientais que predisõem a doença encontram relevância dentre a introdução do glúten na alimentação antes dos 4 meses de vida (BRASILEIRO FILHO, 2016) e o ambiente pré-natal, de modo que as mães que dão a luz a filhos com doença celíaca possuem perfil de citocinas séricas diferente de mães de crianças saudáveis, sugerindo impacto do ambiente pré-natal no status de autoimunidade da prole (LIMA et al., 2021). Além disso, há estudos recentes que relacionam infecções prévias causadas por rotavírus à ativação da doença, mas nenhuma prova ainda foi elucidada (SHARMA et al., 2020).

Sob esse aspecto, a reação imune resultante impele inflamação intensa, a qual resulta no histopatológico [IMAGEM 2] característico da Doença Celíaca: linfocitose intraepitelial (aumento de LTCD8+ intraepiteliais com anticorpos antigliadina das classes IgA e IgM) unida a aumento do número de plasmócitos e LTCD4+ na LP, hiperplasia da cripta (alongamento que pode ocupar toda espessura da mucosa) e atrofia/achatamento de vilosidades (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). Além disso, há aumento do número de mitoses nas criptas, e os enterócitos lesionados alteram sua forma (tornam-se cubóides com núcleos em diversas posições) e capacidade absorptiva, metabólica e transportadora. Essas alterações são encontradas com maior relevância nas porções proximais do intestino delgado (duodeno e jejuno), local de maior exposição ao glúten (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2021) [Imagem 3]. Nesse viés, como a DC possui caráter crônico, a paulatina agressão ao tecido intestinal pode promover extensas lesões, impelindo que a hipotrofia das vilosidades intestinais resulte em diminuição da

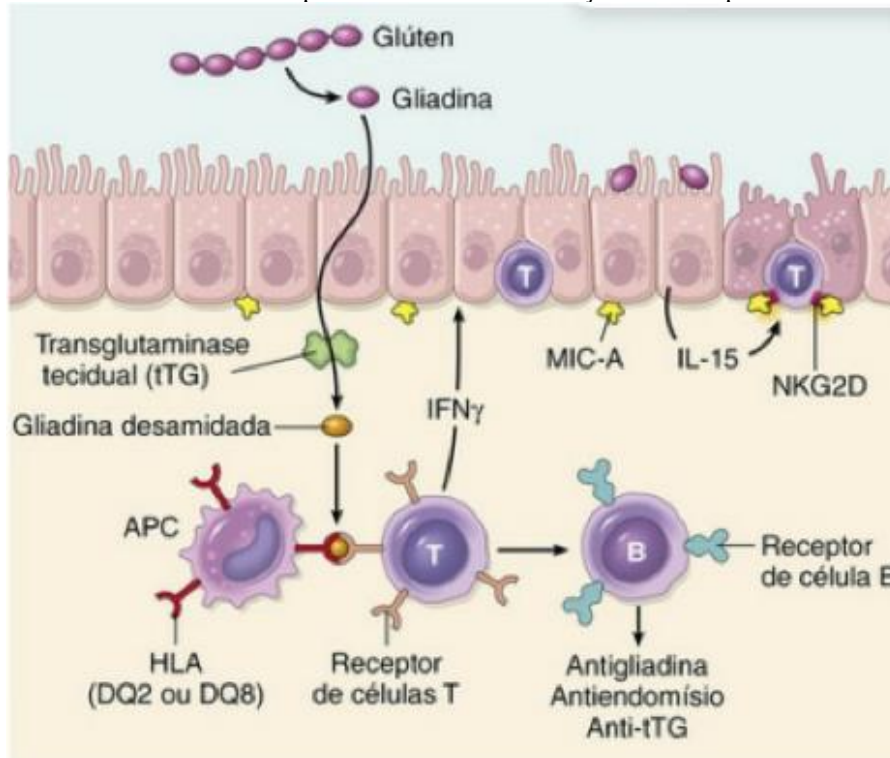
superfície absorviva (a níveis em que a borda em escova fique pouco nítida ou desapareça), na redução da absorção de macronutrientes (proteínas, carboidratos e gorduras) e micronutrientes (vitaminas e minerais), além de manifestações extraintestinais (GROSSMAN; PORTH, 2021).

Tabela 1: Principais epítomos de células T reconhecidos pelo sistema imune na DC.

	COMPOSTO	EPITOPO	HLA-complexo	ENTEROPATIA	
TRIGO	Gluten	HMW-glutenina	Glut-H1	HLA-DQ8	DC
		HMW-glutenina	Glut-H1	HLA-DQ8.5	DC
		LMW-glutenina	Glut-L1	HLA-DQ2.2	DC
		LMW-glutenina	Glut-L1	HLA-DQ2.5	DC
		LMW-glutenina	Glut-L2	HLA-DQ2.5	DC
		(prolaminas)			
		omega-gliadina	Gli-a-w1	HLA-DQ2.5	DC
		omega-gliadina	Gli-a-w2	HLA-DQ2.5	DC
		alfa-gliadina	Gli-a1	HLA-DQ8.5	DC
		alfa-gliadina	Gli-a1	HLA-DQ8	DC
		alfa-gliadina	Gli-a1a	HLA-DQ2.5	DC
		alfa-gliadina	Gli-a1b	HLA-DQ2.5	DC
		alfa-gliadina	Gli-a2	HLA-DQ2.5	DC
		alfa-gliadina	Gli-a3	HLA-DQ2.5	DC
	gama-gliadina	Gli-g1	HLA-DQ2.5	DC	
	gama-gliadina	Gli-g1	HLA-DQ8.5	DC	
	gama-gliadina	Gli-g1a	HLA-DQ8	DC	
	gama-gliadina	Gli-g1b	HLA-DQ8	DC	
	gama-gliadina	Gli-g2	HLA-DQ2.5	DC	
	gama-gliadina	Gli-g3	HLA-DQ2.5	DC	
	gama-gliadina	Gli-g4a	HLA-DQ2.5	DC	
gama-gliadina	Gli-g4b	HLA-DQ2.5	DC		
gama-gliadina	Gli-g4c	HLA-DQ2.5	DC		
gama-gliadina	Gli-g4d	HLA-DQ2.5	DC		
gama-gliadina	Gli-g5	HLA-DQ2.5	DC		
	a-amilase				
	FODMAPs			Sintomas mimetizam QC da DC em pacientes portadores de doenças intestinais inflamatórias	
	ATIs			Asma de Baker, NCGS - alergias, imunidade inata	
	Lectina			Danos ao epitélio intestinal	

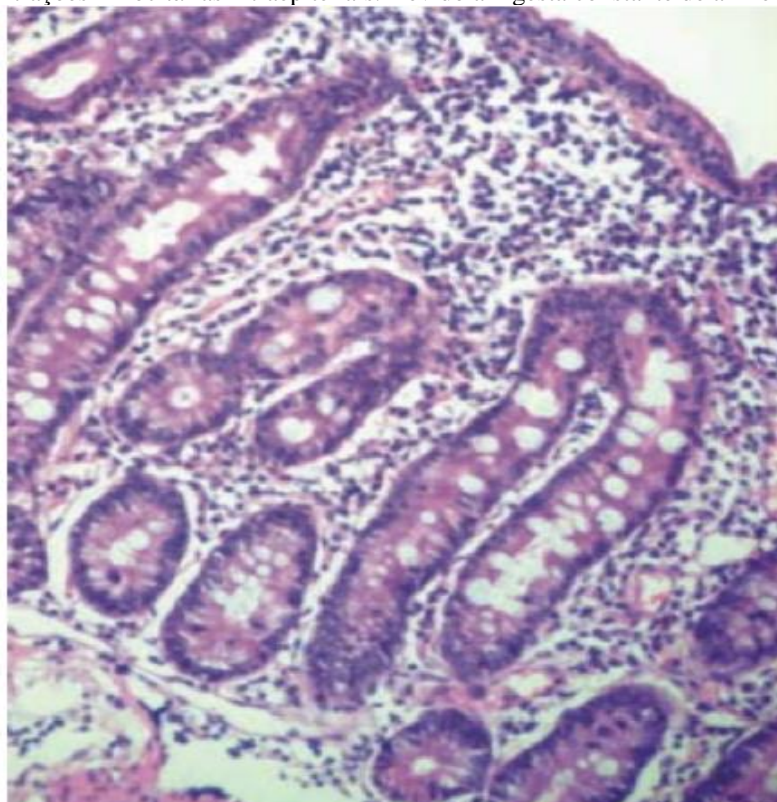
Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Imagem 1: Processo imune inato e adaptativo frente a sensibilização da enteropatia relacionada ao glúten.



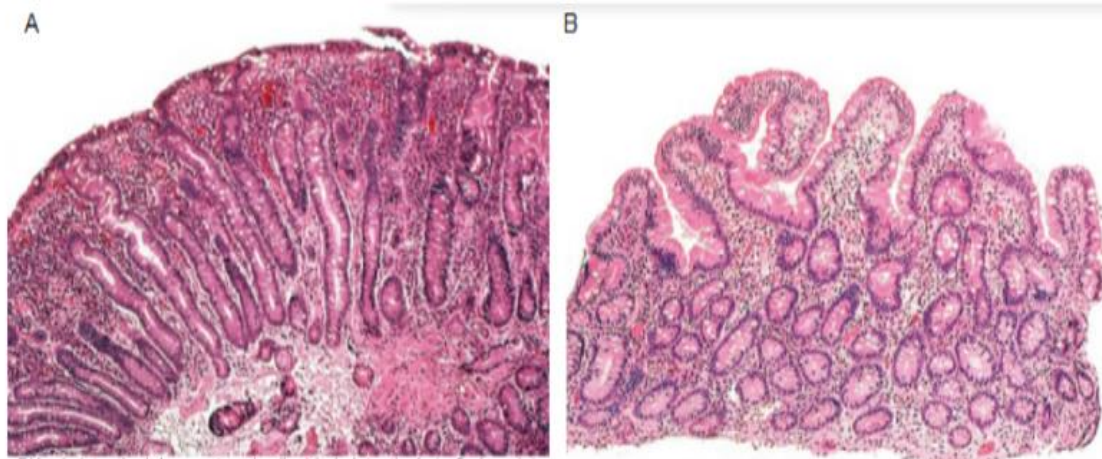
Fonte: Adaptada de KUMAR; ABAS; ASTER (2016)

Imagem 2: Infiltrações linfocitárias intraepiteliais. Devido a ingestão constante de alimentos com glúten



Fonte: Adaptada de Brasileiro Filho (2016)

Imagem 3: Histopatológico característico da Doença celíaca devido a reação imune estimulada por inflamação intensa



Histopatológico em A com severa alteração das estruturas microscópicas intestinais comparada a imagem B, em que ha regressão do quadro morfológico da DC após exclusão do glúten da dieta.

Fonte: Adaptado de CECIL; GOLDMAN; SCHAFER (2021)

3.2 Diagnóstico

A incidência da doença celíaca está aumentando, isso está relacionado ao aumento da sensibilidade e da especificidade dos testes diagnósticos que estão cada vez melhores. Além disso, é possível relacionar o aumento da incidência da doença celíaca com a elevação real do distúrbio de base imunológica, independentemente, da detecção da doença (LEBWOHL; RUBIO-TAPIA, 2021).

A prevalência da doença celíaca também aumentou significativamente nos últimos 50 anos, devido à evolução e desenvolvimento das tecnologias diagnósticas e das triagens que são feitas de maneiras cada vez mais completas em indivíduos que são considerados de alto risco para a doença celíaca. No entanto, apesar da evolução e melhora do diagnóstico, a maioria dos pacientes com doença celíaca permanece sem diagnóstico (AL-TOMA et., al 2019). Alguns médicos ainda acreditam que a doença celíaca não é a primeira opção diagnóstica a ser considerada e por esse motivo só testam o paciente para doença celíaca em casos de diarreia crônica ou história familiar de doença celíaca (LEBWOHL; RUBIO-TAPIA, 2021). Apesar disso, segundo Sharma et al. (2020), em um estudo com 4500 crianças, com 6 anos de idade, 61% apresentavam DC subclínica quando rastreados com anticorpos TG2 IgA, o que corrobora para os dados de subdiagnóstico, apesar da pequena amostragem do estudo.

O exame mais indicado para o diagnóstico da Doença Celíaca é endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado. Além disso, também é necessário a

realização de um exame histopatológico, é preciso que a amostra contenha quatro fragmentos e inclua amostra do bulbo e de porções mais distais do duodeno.

No entanto, costuma-se realizar outros testes menos invasivos antes da biópsia propriamente dita, como os marcadores sorológicos que servem para identificar os indivíduos que precisam ser submetidos a biópsia, além de serem úteis para o acompanhamento dos pacientes, e ajudar a detectar o descumprimento da dieta.

Segundo o Ministério da Saúde (2015) os principais testes sorológicos para a detecção de intolerância ao glúten são: anticorpo antigliadina (anti-TG), anticorpo antiendomísio (anti-EMA) e o anticorpo antitransglutaminase (anti-TTG). Em um estudo feito usando anticorpos desaminados, descobriu-se que os anticorpos anti-gliadina desaminados são melhores do que os anticorpos gliadina convencionais (SHARMA et al., 2020).

O teste de primeira linha para avaliação inicial dos indivíduos que possuem intolerância ao glúten é o teste TTG da classe IgA, determinado por ELISA, ele é o teste de maior especificidade tanto na população adulta quanto na população pediátrica (Brasil, Ministério da Saúde, 2015). A detecção do IgA anti-TG2, seja nos sintomáticos ou assintomáticos, deve ser seguida de EMA, um marcador específico que melhora o valor preditivo positivo de testes sorológicos, quando há a positividade simultânea de vários testes, considera-se o diagnóstico da doença celíaca muito provável. Uma combinação de IgA anti-TG2 com IgG anti-TG2 permite a exclusão da doença celíaca devido a deficiência de IgA. (HOUMICH; ADMOU, 2021)

Em casos de resultado com título muito baixo, como o valor menor que três vezes o ponto de corte em pacientes assintomáticos é necessário refazer o exame novamente depois de 3 a 6 meses, sob uma dieta rica em glúten, antes de considerar uma biópsia ou uma endoscopia para esse paciente. A sensibilidade desses testes sorológicos citados acima tendem a ser menores em crianças menores de dois anos, por isso além de IgA anti-TG2 também é necessário realizar IgA DGP nessa faixa etária (HOUMICH; ADMOU, 2021).

É necessário que caso um indivíduo apresente o quadro clínico da doença celíaca seja ela da forma clássica ou atípica é importante que o médico solicite a dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA). (Brasil, Ministério da Saúde, 2015)

O futuro do indivíduo em relação a essa doença depende da dosagem desses anticorpos. Dessa forma, se as dosagens vierem do ambulatório com resultados normais é provável que o acometimento do indivíduo perante a essa doença seja quase nulo. No entanto, se as amostras do laboratório vierem alteradas se faz necessário o encaminhamento do paciente a um especialistas, profissional da área de gastroenterologia para melhor avaliação do indivíduo.

Caso o paciente não tenha sintomas, porém há histórico na família de pacientes de primeiro grau acometidos com a doença e o resultado do exame veio sem alterações repete-se o exame, repete-se a dosagem de TTG no futuro. Caso no futuro TTG venha normal, no entanto IgA veio alterado é preciso considerar que o paciente teve um falso negativo e também é necessário encaminhá-lo para um especialista da área de gastroenterologia para que ele faça o acompanhamento necessário.

Caso a dosagem do TTG seja anormal o indivíduo deve ser encaminhado para realizar uma biópsia do intestino, se o exame histológico vier com o exame positivo para lesão na mucosa o diagnóstico de doença celíaca é confirmada.

Segundo Kumar, Abbas, Aster (2016), diagnósticos precoces podem ser feitos através dos testes sorológicos citados a cima em pacientes com anemia não responsiva ao tratamento, osteoporose e diabetes mellitus tipo 1; e Luz, Mouzinho e Reis (2020) ainda acrescenta a necessidade das testagens em indivíduos com parentes de primeiro grau celíacos. Além disso, os principais candidatos para testes diagnósticos para a doença celíaca são: pacientes com sinais e sintomas ou evidência laboratorial que sejam sugestivas de má absorção, pacientes com elevação inexplicável dos níveis séricos de aminotransferase, triagem de familiares de primeiro grau assintomáticos de pacientes com doença celíaca e T1DM deve ser rastreado regularmente para doença celíaca. (AL-TOMA et., al 2019). Ainda, segundo Sharma et ao (2020), os pacientes podem, se apresentar com perda de peso, osteoporose, hipocalcemia, em decorrência da diarreia crônica, e elevação inexplicável das transaminases.

Os marcadores sorológicos não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, o qual continua sendo o padrão ouro para diagnóstico. A lesão que normalmente é encontrada na doença celíaca consiste na mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfóides intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos. A endoscopia dos

doentes celíacos pode aparecer de maneira totalmente normal por esse motivo, quando há suspeita para doença celíaca é necessário realizar biópsia duodenal mesmo quando a aparência do duodeno é normal, aumenta a sensibilidade no diagnóstico quando também é realizado biópsias duodenais (AL-TOMA et., al 2019).

Já em relação ao diagnóstico histopatológico, a análise dos resultados é baseada em um critério de estadiamento proposto por Marsh-Oberhuber e Corazza-Villanacci, a classificação MARSH (“Mucosal Algorithmic Rules for Scoring Histology”), esse critério permite a interpretação histopatológica da mucosa do intestino delgado, além de evidenciar alterações progressivas da DC (CAMPOS et al., 2022). Nesse viés, são utilizados 5 critérios, dentre os quais (1) sintomas clássicos de DC (diarreia, perda de peso, anemia ferropriva), (2) sorologias positivas em títulos elevados, (3) presença de haplótipo DQ2 ou DQ8, (4) histopatológico característico e (5) resposta sorológica ou histopatológica à dieta isenta de glúten, em que 4 desses devem estar presentes para suscetibilidade a DC. Esse sistema evita a interpretação equivocada dos resultados histopatológicos, aumentando a sensibilidade do exame, em contraposição, diminui a especificidade do mesmo, não sendo utilizado com frequência na clínica (SHARMA et al., 2020).

As anormalidades histopatológicas que podem estar relacionadas a doença celíaca são atrofia das vilosidades duodenais, hipertrofia das criptas e aumento de linfócitos intraepiteliais que são na maioria células TCD8 (CAMPOS et al., 2022), além de uma mucosa plana (SHARMA et al., 2020).

A análise por citometria de fluxo de IELs é muito útil para o diagnóstico de DC em alguns casos onde testes sorológicos e biópsias duodenais não funcionam (SHARMA et al., 2020).

Sharma et al. (2020) acrescenta que o teste genético para DC inclui a tipagem HLA, apesar de ter baixa especificidade. A molécula HLA-DQ2 está relacionada a 95% dos pacientes com DC, já a HLA-DQ8 a 5% desses doentes. No entanto, a união dessa tipagem com testes sorológicos não devem ser considerados confirmatórios nesse contexto.

3.3 Qualidade de Vida

A doença celíaca é uma doença crônica provocada pela constante sensibilização do sistema imune contra os peptídeos glúten. O glúten pode ser encontrado em grãos

como centeio, trigo e cevada e seu consumo pode levar a extensas lesões no tecido intestinal, essas lesões podem resultar em diminuição da capacidade absorptiva do intestino levando a uma menor absorção de vitaminas, minerais, carboidratos, proteínas e gorduras (GROSSMAN; PORTH, 2021). Além disso, o consumo do glúten pode resultar em diversos sintomas, esses sintomas podem se apresentar na forma clássica da doença ou na forma não clássica.

Na forma clássica os principais sintomas são: diarreia, esteatorreia, perda de peso, anemia ferropénica, distensão abdominal, fadiga, edema por hipoproteinemia e osteoporose. Já a forma não clássica se apresenta com: obstipação e dor abdominal, fadiga persistente, enxaqueca crônica, artrite, déficit de vitamina B12, humor depressivo, ansiedade e defeitos do esmalte dentário. No caso de diagnóstico tardio pode-se ter caquexia, malnutrição grave, déficit de crescimento, atraso na puberdade, infertilidade, epilepsia, ataxia cerebelar e estomatite aftosa recorrente. (ARAÚJO et al., 2021)

Dessa forma, tendo em vista os diversos malefícios que o glúten traz para a vida do indivíduo o único tratamento possível para a doença celíaca é uma dieta isenta de glúten, no entanto essa dieta traz inúmeras repercussões sociais e emocionais para o doente celíaco.

A doença celíaca pode ser descoberta em qualquer idade, no entanto, seu diagnóstico tardio traz repercussões para a vida do paciente não somente em relação a intensidade dos sintomas, mas também em relação a uma pior qualidade de vida. Idosos tendem a apresentarem má absorção grave com esteatorreia e perda ponderal, défices de ferro, cálcio, diminuição da densidade mineral óssea resultando em osteoporose e osteopenia, aumentando dessa forma o número de quedas e fraturas e propiciando o aparecimento de doenças autoimunes ou linfoproliferativas. Desse modo, todos esses sinais e sintomas tendem a levar a um aumento na mortalidade e na morbidade dessa população. Constantemente essas pessoas são negligenciadas e acabam recebendo o diagnóstico errado, pois todos esses sintomas clínicos levam a diversas hipóteses como síndrome do intestino irritável, processo de senescência ou algumas condições psiquiátricas levando a um diagnóstico errôneo e atrasando o diagnóstico correto para a doença celíaca (RATO, 2020).

A mudança de vida no idoso é complicada, pois implica em mudar um hábito que foi construído durante toda uma vida, por esse motivo alguns idosos oferecem resistências em mudar seus hábitos de vida. A preocupação que mais aflige a população

geriatria é em relação ao custos dos produtos e a disponibilidade dos alimentos isentos de glúten uma vez que, são produtos mais difíceis de serem encontrados e muitas das vezes é necessário ir em vários mercados e lojas, no entanto, muitos dos idosos possuem mobilidade reduzida e não dispõem de acompanhante em casa. Além disso, uma outra preocupação dos idosos é em relação aos rótulos, muita das vezes os idosos possuem problema de visão o que dificulta a leitura dos rótulos que já são muito pequenos, o que faz com que os idosos se tornem dependentes de alguém. (RATO, 2020).

É importante salientar o diagnóstico tardio da doença celíaca e a qualidade de vida dessa faixa etária uma vez que, os idosos são o grupo social que mais sofrem abandono, negligência, perda dos familiares e solidão, por esse motivo a retirada de um único alimento a essa altura da vida é uma mudança drástica no estilo de vida que eles já estão acostumados, por isso educar esses pacientes sobre a importância da retirada do glúten pode se tornar mais difícil. (CORREIA; MARINHO, 2021)

Em contrapartida, quando se possui um diagnóstico precoce da doença celíaca, apesar das diversas mudanças que a família inteira tem que sofrer, é muito mais fácil introduzir essa realidade de vida nas crianças, além disso os benefícios são notórios durante toda a vida do doente celíaco.

Segundo Oliveira (2015), na infância a forma mais comum da doença é a não clássica, envolve sintomas como: atraso puberal, baixa estatura, alterações dentárias, dor abdominal recorrente, náusea, vômitos, anemia ferropriva, prematuridade, amenorreia e hipoesplenismo. As queixas de baixa estatura e o atraso puberal são as principais causas que levam os pais a procurarem um profissional e a priori o diagnóstico da doença celíaca parte daí. Dessa forma, um diagnóstico precoce para a doença celíaca é imprescindível para a reversão dos quadros de baixa estatura e do atraso puberal, fazendo com que a criança e o adolescente tenham uma vida o mais perto do normal possível.

Segundo Jericho e Guandalini (2018), dentro de 2 anos depois de iniciada uma dieta isenta de glúten as crianças devem retornar para sua curva de crescimento esperado e precisam atingir a altura para sua idade esperada. Porém, se o diagnóstico da doença celíaca acontecer após a puberdade as chances dela ter um crescimento normal para sua idade e de acordo com sua curva de crescimento diminuem muito, uma vez que possivelmente já tenha ocorrido o fechamento das epífises. Dessa forma, se o diagnóstico acontecer depois da puberdade a determinação da idade óssea é

imprescindível para fazer o melhor tratamento possível e evitar que a criança tenha extrema baixa estatura e para que ela possa ter um desenvolvimento da forma mais normal possível.

A má absorção e a desnutrição gerados na doença influenciam diretamente na infância e na adolescência dos indivíduos. A desnutrição nos primeiros anos de vida na criança pode levar a um atraso no desenvolvimento físico e motor o que pode desencadear em consequências para sua vida adulta, uma vez que pode-se ter o desenvolvimento neurológico afetado, dessa forma é evidente a importância de um acompanhamento do desenvolvimento da criança para se ter um diagnóstico precoce. (FREITAS; CASTRO, 2023)

Além disso, a desnutrição afeta diretamente o desenvolvimento puberal dos pacientes e no aparecimento dos caracteres secundários, isso acontece devido à resistência androgênica que acontece nos pacientes celíacos. Assim, é notório a importância de se realizar um diagnóstico o mais precoce possível, o atraso puberal tende a cessar e a maturação normal tende a aparecer também após 2 anos de dieta isenta de glúten por esse motivo, é necessário introduzir essa dieta o mais rápido possível na vida das crianças e adolescentes. (JERICHO; GUANDALINI, 2018)

A doença celíaca além de sintomas físicos, pode trazer um impacto psicológico e social na vida dos pacientes. É comum que crianças e adolescentes tenham baixa autoestima, se sintam isoladas, tenham dificuldades nas relações sociais e na realização de atividades cotidianas, como preparar uma refeição ou planejar uma viagem. Por esse motivo, é indispensável o apoio dos pais e dos familiares mais próximos para a adesão efetiva a um estilo de vida sem glúten. (OLIVEIRA, 2015)

De acordo com Pinheiro (2021), uma dieta isenta de glúten em idade pediátrica envolve a participação de toda a família e da comunidade escolar presente na vida da criança, uma vez que a implantação dessa dieta vai alterar a dinâmica familiar em relação às refeições partilhadas, compras de supermercado, além das atividades sociais como viagens, reuniões familiares e no lazer da família. A participação da comunidade escolar também é muito importante, uma vez que a criança passa metade do dia na escola vai precisar ser incluída em atividades e dinâmicas durante o período escolar.

É importante que os pais cuidem da educação alimentar da criança e reforce a importância da alimentação isenta de glúten para criança, sempre lembrando das consequências e dos malefícios que o consumo do glúten pode trazer para a vida da

criança e do adolescente. Segundo Pinheiro (2021) a maior dificuldade dos pais e cuidadores das crianças com doença celíaca está em relação aos comentários de pessoas da própria familiar que não possuem nenhum conhecimento da doença e acabam dificultando a adesão ao tratamento das crianças e dos adolescentes, a mudança em relação a planejamento de férias, idas a eventos sociais e compras no supermercado apesar de ser trabalhosa se faz necessária tendo em vista que esse é o único tratamento possível para a doença celíaca.

Desse modo, diante de todos os pressupostos apresentados acima fica evidente a necessidade e a importância de se ter um diagnóstico precoce para a doença celíaca, tendo em vista os diversos benefícios que se pode trazer para a vida do celíaco retirando o glúten da forma mais precoce possível, além dos malefícios que se pode evitar durante a vida do celíaco com a exclusão do glúten de forma precoce, e da melhor qualidade de vida que se pode trazer para a vida do doente celíaco a retirada do glúten de sua alimentação.

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto no trabalho, é possível concluir que a Doença Celíaca caracteriza alvo atual de pesquisas e propostas de intervenções alternativas, ainda que muitas não alterem a realidade do atendimento clínico à doença. Atualmente, a enteropatia celíaca deve ser diagnosticada através de uma sequência lógica de exames clínicos, laboratoriais e endoscópicos. É indicado que, inicialmente, sejam solicitadas sorologias, mediante quadro clínico típico ou atípico de DC (neste momento exames laboratoriais, como anemia persistente e inexplicada já fazem parte da história clínica do paciente), principalmente se o paciente possui parentes de primeiro grau portadores da DC.

As sorologias são através do ELISA, um teste específico para DC e que, ainda, pode ter seu valor preditivo positivo elevado mediante sorologias adicionais. A positividade desses testes indica a necessidade de uma biópsia de intestino através da endoscopia digestiva alta. Testes sorológicos de exclusão devem ser levados em consideração, visto que muitos profissionais médicos encaram a doença celíaca como última opção diagnóstica.

Apesar de a biópsia ser indispensável, os testes sorológicos se mostram promissores, visto que classificam a necessidade de realizar uma biópsia, auxiliam no

acompanhamento do tratamento e podem ser usados futuramente como rastreio. Apesar do esquema diagnóstico apresentado, os impasses ainda são muitos na sua realização, como sintomas inespecíficos que tardam a hipótese diagnóstica, a desatualização dos profissionais conquanto a doença e a persistência da classe médica em diagnosticar entidades como síndrome do intestino irritável, repercussões da senescência e entidades psiquiátricas antes de excluir DC.

REFERÊNCIAS

AL-TOMA, Abdulbaqi; VOLTA, Umberto; AURICCHIO, Renata; CASTILLEJO, Gemma; SANDERS, David s; CELLIER, Christophe; MULDER, Chris J; A LUNDIN, Knut e. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. **United European Gastroenterology Journal**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 583-613, jun. 2019. Wiley. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210940/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

ARAÚJO, Halina Mayer Chaves; ARAÏJO, Wilma Maria Coelho; BOTELHO1, Raquel Braz Assunção; ZANDONADI, Renata Puppini. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. **Revista de Nutrição**, Campinas, n. 23, p. 467-474, jun. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/CWKQ7fDBKfF7g88gRvy4jMG/?format=p>. Acesso em: 17 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1149, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/>. Acesso em: 20 out. 2022.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia**. 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CAMPOS, Letícia Moraes; FERRI, Ana Laura Comin; PEREIRA JUNIOR, Eduardo Mendes Alves; CHUEIRE, Ana Flavia Wendpap. Sintomas e Diagnóstico da Doença Celíaca: uma revisão bibliográfica. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 14, p. 1-11, 29 out. 2022. Research, Society and Development. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36384>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36384>. Acesso em 20 abr. 2023.

CECIL, Russel; GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I.. **Tratado de Medicina Interna**. 26ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021. 9464 p.

CORREIA, Priscila Mari dos Santos; MARINHO, Alcyane. VIVÊNCIAS E IMAGENS SOBRE O LAZER NA PERSPECTIVA DE IDOSAS COM DOENÇA CELÍACA. **Revista do Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Estudos do Lazer - Ufmg**, Belo Horizonte, v. 24, n. 2, p. 509-544, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.35699/2447-6218.2021.34955>. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/licere/article/view/34955>. Acesso 22 fev. 2023.

ELIAS, Moacir Cardoso et al. TECNOLOGIAS DE PRÉ-ARMAZENAMENTO, ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO DE GRÃOS. **Labgraos**, Pelotas, v. 1, n. 1, p. 1-102, fev. 2017. Disponível em: <http://labgraos.com.br/manager/uploads/ar>. Acesso em: 15 fev. 2023.

FREITAS, Joana Mikaela Mota; CASTRO, Giovana Nogueira de. A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO BÁSICA NAS QUESTÕES RELACIONADAS A CRIANÇAS DIAGNOSTICADA COM DESNUTRIÇÃO: impacto da assistência de enfermagem na problemática. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 2147-2160, 11 maio 2023. Universidade Paranaense. Acesso em 24 jun.2023.

GROSSMAN, Sheila C.; PORTH, Carol Mattson. **Porth Fisiopatologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

HOUMICH, Taoufik Ben; ADMOU, Brahim. Celiac disease: understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, [S.L.], v. 35, p. 205873842110087, jan. 2021. SAGE Publications. DOI: 10.1177/20587384211008709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878915/>. Acesso em 18 abr. 2023.

JERICO, Hilary; GUANDALINI, Stefano. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 755, 12 jun. 2018. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10060755>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024684/>. Acesso em 5 abril. 2023

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C.. **Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças**. 9ª. ed. São Paulo: Elsevier, 2016

LEBWOHL, Benjamin; RUBIO-TAPIA, Alberto. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 160, n. 1, p. 63-75, jan. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950520/>. Acesso em: 5 abr. 2023

LIMA, Caroline Silva de Araujo; SANTOS, Ana Luisa Cabral dos; BATISTA, Anderson Poubel; PEREIRA, Emmily Matias; ALMEIDA, Gabriela Campos de; PEREIRA, Isah Maria Santos; POTSCH, Leticia Stefanelli; FERREIRA, Raphaela Henriques; BERTOLDI, Renata Guarçoni; LEITE, Nestor Augusto Avelino. (Re)significando a doença celíaca na infância e (re)conhecendo as abordagens gerais através de uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 6643, 5 maio 2021. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6643>. Acesso em: 15 fev. 2023.

LUZ, Cláudia Regina Nunes Eloi da; MOUZINHO, Leandro Saldanha Nunes; REIS, Eline Rose Saldanha Nunes. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS DA DOENÇA CELÍACA: RELATO DE CASO. **Revista de Patologia do Tocantins**, São Luis, v. 7, p. 27-30, jul. 2020. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2019v6n2p27. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br>. Acesso em: 15 mar. 2023

OLIVEIRA, Ana Paula Pereira de. **DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo**. 2015. 49 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, Belo Horizonte, 2015.

PINHEIRO, Sara de Meireles Fernandes. **Impacto de um diagnóstico de doença celíaca em idade pediátrica na qualidade de vida da criança e da família**. 2021. 40 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Área Científica de Pediatria, Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra, Coimbra, 2021.

RATO, Beatriz Pinheiro Gaio Seabra. **Doença celíaca no idoso**. 2020.46f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra, Portugal, 2020.

SHARMA, Natasha et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. **Frontiers In Nutrition**, Mohali, v. 6, n. 7, p. 4-30, 7 fev. 2020. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020197/>. Acesso: 15 mar. 2023