



UFRR

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE RORAIMA**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - PROCISA**

**DOENÇA CELÍACA EM ASCENSÃO NO MUNDO: UMA ANÁLISE  
CONJUNTURAL**

Relatório Técnico Conclusivo elaborado a partir  
de Projeto de Pesquisa desenvolvido no Mestrado  
Profissional em Ciências da Saúde.

**Proponente:** PROCISA/UFRR

**Instituição Coautora:** UFRR

**Equipe Técnica:** Francisco Tomaz Marcelino Glória

Prof. Dr. Ricardo Alves da Fonseca

Dra. Profa. Fabíola C. Almeida de Carvalho

Boa Vista-RR

2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAE	Anticorpo IgA anti-endomísio
AGAA	Anticorpo IgA antigliadina
AGAG	Anticorpo IgG antigliadina
APC	Células apresentadoras de antígeno
ATGT	Anticorpo anti-transglutaminase tecidual
DC	Doença celíaca
DH	Dermatite Herpetiforme
DQ2 e DQ8	Marcadores do grupo HLA
EMA	Anticorpos endomisiais
ELISA	Ensaio imunoenzimático
GFD	Dieta livre de glúten
HLA	Antígeno Leucocitário humano
IgA	Imunoglobulina A (antialfagliadina)
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G (antigamagliadina)
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
NCGS	Não celíaco sensível ao glúten
TTA	Anti-transglutaminase
SOBED	Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	1
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	2
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	4
3.1. Conceitos sobre à Doença Celíaca e ao Glúten .....	4
3.2. Epidemiologia .....	7
3.3. Patogênese .....	11
3.4. Fatores de Risco.....	20
3.4.1. Fatores Ambientais.....	21
3.4.2. Fatores Genéticos.....	22
3.4.3. Fatores Imunológicos.....	24
3.5. Diagnóstico .....	25
3.5.1. História dos Marcadores Sorológicos da DC .....	31
3.6. Terapêutica.....	33
3.7. Alimentos Aptos para Celíacos .....	35
3.8. Medicamentos não Indicados para Celíacos Devido ao Glúten .....	36
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	39
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	45
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	46

## 1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com base na dissertação de mestrado intitulada **“DOENÇA CELÍACA EM ASCENSÃO NO MUNDO: UMA ANÁLISE CONJUNTURAL”** apresentada em 2017. O estudo visa proporcionar à comunidade científica brasileira o que há de mais contemporâneo e pós-moderno em publicações técnicas e científicas sobre a DC, fazendo sua descrição, sintomatologia, diagnóstico, tratamento e identificando fatores ambientais, imunológicos e genéticos que desencadeiam esta doença; as pessoas que possuem sensibilidade ao glúten e recomendações de uso, alimentos isentos ou com níveis toleráveis de glúten ocorridas nos últimos anos, em periódicos indexados da área da saúde.

Objetivos específicos da pesquisa foram para identificar os fatores ambientais, imunológicos, infecciosos e genéticos que desencadeiam a DC; Descrever a DC e sua sintomatologia; Verificar as doenças e síndromes associadas à DC; Detectar a disponibilidade de alimentos para celíacos no mercado; Identificar níveis toleráveis de glúten para celíacos e indivíduos sensíveis ao glúten e sua possível prevenção.

As informações e documentos técnicos e científicos acerca da doença celíaca no Brasil são bastantes reduzidas e pouco informativas, não tendo cunho científico e atualizado para o acesso em que os pesquisadores e profissionais da saúde necessitam, essencial para o desenvolvimento socioeconômico e socioambiental, especialmente para apoiar os processos de tomada de decisão na planificação, formulação e aplicação de políticas públicas ou para auxiliar o desenvolvimento e a prática profissional.

A disseminação através da rede mundial de computadores, tem dado grande contribuição ao mundo investigativo. Contudo, muitos periódicos científicos, mesmo as fontes disponíveis apresentam uma configuração dispersa, diversas, fragmentada e disseminadas em meio eletrônico. Portanto, o que justifica a realização desta pesquisa foram as dificuldades por parte dos profissionais da área da saúde e a sociedade brasileira de encontrar subsídios científicos detalhados, visíveis e reunidos em uma só documento acerca da doença celíaca.

A pesquisa teve ainda como alvo de contribuir com o serviço de saúde pública e demais instituições, entidades de saúde brasileira, com o fornecimento de subsídios contidos neste relatório com as principais conclusões das análises e das apreciações realizadas, para levar a reflexão e a possíveis tomadas de decisão que os dirigentes e demais instâncias implementadoras para o fortalecimento e a superação das dificuldades e dos desafios identificados no estudo.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo utilizando a revisão sistemática de literatura, entre março de 2015 a abril de 2017. Os principais descritores de busca, pesquisados tanto na língua portuguesa quanto inglesa e espanhola foram: tecnologia de alimentos, doença celíaca, glúten, trigo, agrotóxicos, dentre outros que puderam apresentar o tema e delimitar o foco da pesquisa. A revisão bibliográfica foi realizada através de publicações dos anos de 2006 a 2017 inseridas em bases eletrônicas científicas da área da saúde, excetuando algumas referências com datas anteriores, que foram imprescindíveis para este trabalho

Foi um estudo conduzido por meio do levantamento de dados e em caráter descritivo, por meio de uma leitura crítico-analítica de todo o material levantado, fazendo resenhas dos mesmos, em seguida efetuado o levantamento dos dados necessários ao estudo e tabulação, e após realizada a redação, selecionado o que havia de mais contemporâneo; posteriormente, passado para a etapa da redação da dissertação.

Foi efetuado um estudo aprofundado durante todo o percurso da pesquisa de maneira que permitiu incrementar até sua finalização.

Realizada a pesquisa descritiva bibliográfica, a qual foi conduzida nas bases de dados eletrônicas: BVS (<http://bvsmms.saude.gov.br>), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), base de dados especializada em ciências biomédicas e ciências da vida (*Medline*), *Scopus*, *Pubmed* e *Drugdex* Medicamentos, utilizando-se a combinação dos termos: tecnologia de alimentos, doença celíaca, trigo, glúten e agrotóxico, foram buscados textos que faziam descrição, levantamentos e análises da DC, sua epidemiologia, patogênese, sintomatologia, fatores de risco genéticos, imunológicos e ambientais, medicamentos livres de glúten, bem como referências às pessoas sensíveis ao glúten, mas não celíacas e sobre alimentos para celíacos livres das proteínas tóxicas desencadeadoras da doença.

Foram selecionados e analisados 145 artigos, 12 dissertações, quatro livros, uma Portaria do Ministério da Saúde, um manual da Associação Brasileira de Saúde Coletiva, além dos sites da Associação Brasileira de celíacos e Asociación Argentina de Celíacos, publicados entre os anos de 2006 a 2017, excetuando apenas alguns com datas anteriores, mas que foram relevantes para esta pesquisa. Após a seleção, foram organizadas as numerações para referenciar, título, autores, periódico, ano de publicação, tema, palavras-chave, método, dados analisados, conclusões. Elas foram analisadas separadamente e entre si, buscando associações relevantes e pertinentes

Além da leitura de publicações com base nas referências bibliográficas listadas nos artigos identificados, sendo incluídos os trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos já citados, fizeram parte da análise os artigos com pelo menos três dos descritores selecionados. A escolha do período foi exclusivamente para analisar o panorama mais atual da DC no mundo.

Ademais, utilizou-se como instrumento de pesquisa bibliográfica a Rede Mundial de Computadores, principalmente o Sistema de Uso de Bibliotecas da UFRR, filiada à Comissão Brasileira de Bibliotecas Universitárias (CBBU), bem como do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (CAPES/MEC), especializadas em fornecer informações científicas e dando o suporte necessário ao desenvolvimento da pesquisa.

Realizou-se, ainda, leitura e fichamento dos referidos materiais colocando-os em uma sequência que comporia a dissertação posteriormente, a saber: epidemiologia, patogênese, sintomatologia, fatores de risco, diagnóstico, marcadores sorológicos, terapêutica, alimentos e medicamentos aptos para celíacos.

Portanto, o levantamento, a organização e análise crítica e sistemática do material bibliográfico compuseram o arcabouço que resultou na redação e estruturação da dissertação.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. Conceitos sobre à Doença Celíaca e ao Glúten

A definição de Oslo para doença celíaca é a seguinte: é uma doença crônica do intestino delgado, enteropatia imunomediada precipitada por exposição ao glúten na dieta em indivíduos predispostos (CZAJA-BULSA 2015). A DC clássica foi definida como apresentando sinais e sintomas de má absorção, diarreia, esteatorreia, perda de peso ou falha de crescimento. "Sugerimos que" distúrbios relacionados ao glúten "seja o termo genérico para todas as doenças desencadeadas pelo glúten" e que o termo intolerância ao glúten não deve ser usado (LUDVIGSSON et al., 2013).

Também pode ser referida como *sprue* celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou *sprue* não-tropical (WGO, 2016), que resulta em progressivas e graves lesões da mucosa entérica afetando crianças e adultos geneticamente predispostos. O glúten é o fator ambiental mais importante para o desenvolvimento da DC, que é caracterizada por reação inflamatória decorrente dessa intolerância ao glúten (MONTEIRO, 2004).

Ao longo do tempo, a reação imunológica à ingestão de glúten cria uma inflamação que danifica o revestimento do intestino delgado, causando complicações médicas. Isso também impede a absorção de alguns nutrientes (má absorção). O sintoma clássico é a diarreia. Outros sintomas incluem inchaço, gases, fadiga (Figura 1), baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia) e osteoporose. Muitas pessoas não apresentam sintomas (HOSPITAL ISRAELITA A. EINSTEIN, 2017).

Figura 1 - Reação imunológica à ingestão de glúten



Fonte: Hospital Israelita A. Einstein e outros (2017).

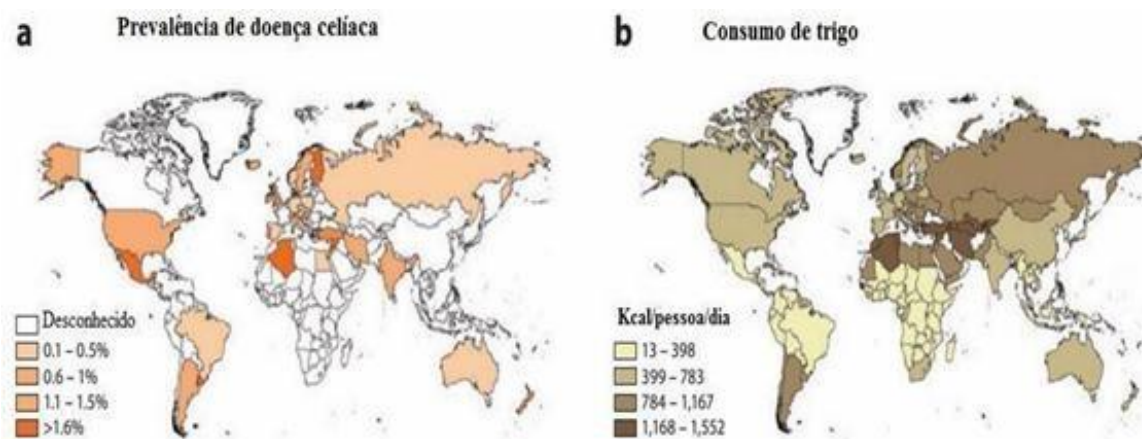
Quanto ao glúten, ele pode ser definido fisicamente como uma substância proteica elástica que permanece quando a massa de trigo é lavada para remover o amido. Os principais componentes proteicos do glúten são as gliadinas e as gluteninas, que são proteínas do endosperma do trigo, e são amplamente utilizados no processamento de alimentos para dar a massa as propriedades de cozimento desejado, adicionar sabores e melhorar a textura. A exposição ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos pode levar à doença celíaca (WGO, 2016).

Atualmente a DC, é considerada como resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que explicam a heterogeneidade de manifestações clínicas presentes nos pacientes, variando desde formas assintomáticas até quadros de má absorção intestinal severa, caracterizada por diarreia crônica e deficiência do crescimento, principalmente na infância (HOULSTON1996; SCHUPPAN, 1998).

O glúten é uma substância elástica, aderente, insolúvel em água, responsável pela estrutura das massas alimentícias. É constituído por frações de gliadina e de glutenina, que, na farinha de trigo, totalizam 85% da fração proteica. Está presente no trigo, na cevada, na aveia e no centeio (MESSIAS, 2006) e triticale um híbrido do trigo (POLANCO, 2011), porém o trigo é o cereal mais utilizado na culinária mundial devido as suas propriedades gastronômicas, o que torna este, um cereal muito utilizado não apenas na culinária, como também em diversos produtos alimentícios e até em medicamentos, o que faz dele o cereal mais consumido no mundo. Por esta razão há uma grande correlação ao aumento do consumo de trigo e o aumento da prevalência da DC no mundo (Figura2).

A distribuição mundial de alimentos contendo glúten, os genótipos predisponentes e os fatores implicados na patogênese da DC provavelmente, sejam responsáveis pelo aparecimento generalizado e quase universal desta doença (WGO, 2016).

Figura 2 – Prevalência da DC e consumo de trigo no mundo



Fonte: Almeida (2014).



No entanto, rigorosa dieta sem glúten leva a notável melhora, tanto clínica quanto histológica no paciente, havendo, entretanto, progressiva reincidência dos sintomas e das lesões com a reintrodução do glúten (ALMEIDA, 2013).

Embora o glúten seja o fator desencadeante ele não é o único fator ambiental envolvido com a DC. Outros fatores ambientais, também podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença, como por exemplo, alguns tipos de infecções, assim como, um curto período de aleitamento materno (AKOBENG et al., 2006).

Além do consumo do glúten e da suscetibilidade genética, é necessária a presença de fatores imunológicos e ambientais para que a doença se expresse (SDEPANIAN, 1999).

No mundo, vários estudos demonstram que a intolerância ao glúten é um problema crescente, especialmente na América do Norte e Europa, onde cerca de 5% da população já sofre com isso (LOHIS; SAMSEL, 2013).

No Brasil, estudos populacionais avaliaram doadores de sangue e demonstraram que a DC não deve ser considerada rara em nosso país. Na cidade de Brasília, observou-se que 3 em 2.045 doadores de sangue, que tiveram seu sangue analisado para anticorpos específicos para DC, apresentaram atrofia vilositária total, demonstrada através do exame de biópsia, e chegando a uma prevalência de 1:681 (GANDOLFI, 2000). Em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, um estudo com 3.000 doadores de sangue com metodologia semelhante demonstrou que 5 doadores apresentaram alteração na mucosa intestinal em vários graus, chegando a uma prevalência igual a 1:273 (MELLO, 2006).

Outro estudo realizado em São Paulo verificou que 45 de 3000 candidatos a doadores de sangue apresentaram anticorpo anti-transglutaminase positivo, sendo que 14 dos 21 indivíduos que concordaram em realizar a biópsia de intestino delgado apresentaram mucosas intestinais com atrofia vilositária (Marsh tipo III), demonstrando-se, portanto, prevalência de DC igual a pelo menos 1 em cada 214 candidatos a doação de sangue (OLIVEIRA, 2007).

Até pouco tempo pensava-se que a DC acometia pessoas de origem caucasianas e principalmente crianças, e tinha como principal sintoma perda de peso e diarreia. Hoje, sabe-se que é uma doença comum em todo o mundo e que afeta pessoas nas mais variadas faixas etárias, com uma prevalência que pode chegar a 5% na população subsaariana. Excetuando-se os descendentes japoneses e chineses, tem-se hoje em torno de 1% da população mundial portadora da referida enfermidade.

A DC apresenta sintomas, que variam desde diarreia, distensão abdominal, problemas gástricos diversos a sintomas extra intestinais, estas manifestações extra gastrointestinais são mais diversas, podendo se caracterizar por anemia resistente ao tratamento, perda de peso

progressiva, osteoporose, infertilidade, baixa estatura, irritabilidade, dermatite herpetiforme, e pela presença de quadros neurológicos, principalmente por epilepsia eventualmente associada a calcificações parieto-occipitais, ataxia cerebelar idiopática, neuropatia periférica e cefaleias (BRIANI, SAMAROO, ALAEDINI, 2008; HUSBY et al, 2012).

Segundo a (WGO, 2016), por apresentar sintomas variados a DC é de difícil diagnóstico, no entanto para se ter um diagnóstico padrão ouro, faz-se necessário as seguintes observações:

- Alterações histopatológicas características nas biópsias intestinais da mucosa, incluindo linfocitose intraepitelial, hiperplasia da cripta e vários graus de atrofia das vilosidades.
- Evidências de que a enteropatia do intestino delgado é dependente do glúten, o que pode ser demonstrado por anticorpos específicos contra a doença celíaca e / ou melhorias clínicas e / ou histológicas em resposta a uma dieta isenta de glúten.

Um outro fator importante é que pacientes com doença celíaca ativa (clinicamente manifesta) têm um maior risco de morte do que a população em geral. No entanto, a maior taxa de mortalidade volta ao normal após três a cinco anos mantendo uma dieta estritamente livre de glúten. (BAI et al, 2013).

Portanto, o presente estudo visa contribuir cientificamente para elucidar imprecisões e proporcionar à comunidade brasileira, o que há de mais contemporâneo e pós-moderno em publicações técnicas e científicas sobre a DC, as pessoas que possuem sensibilidade ao glúten e recomendações de uso quanto aos alimentos e outros produtos isentos ou com níveis toleráveis de glúten ocorridas nos últimos anos, em periódicos indexados da área da saúde.

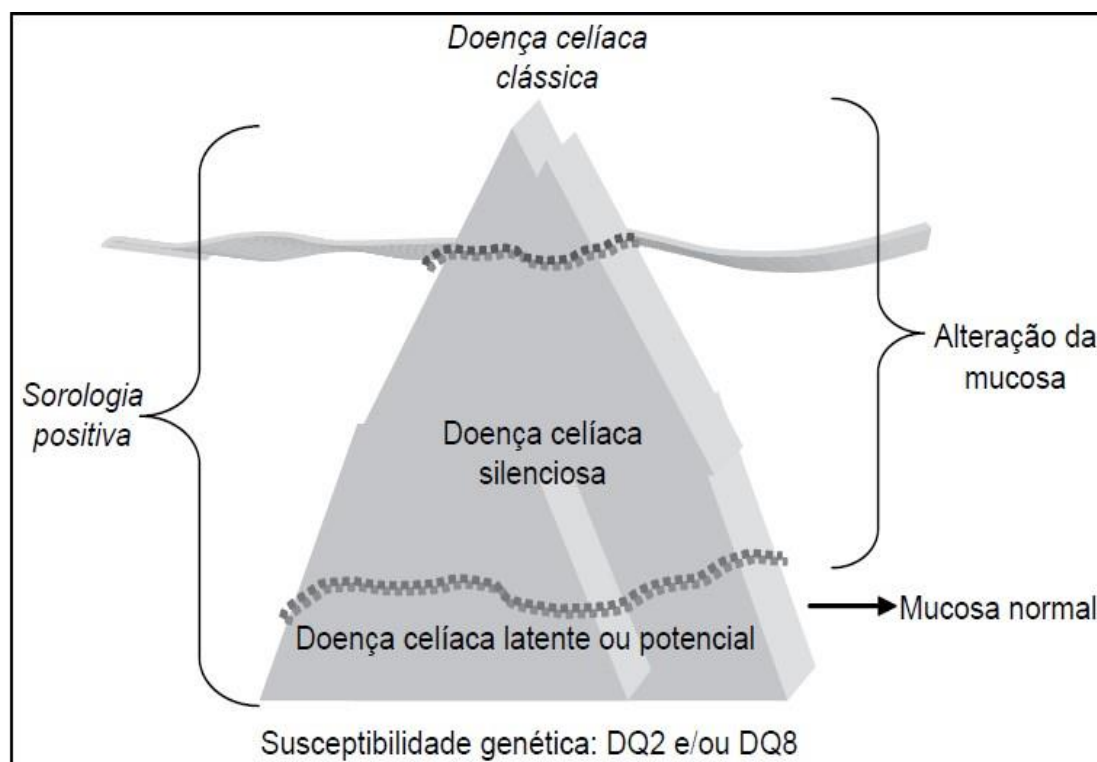
### 3.2. Epidemiologia

A primeira alusão à doença celíaca remonta ao ano de 200 da Era Cristã. Contudo, foi só em 1888 que Samuel Gee a descreveu nos termos atuais. Descreveu que a doença celíaca desencadeada pelo glúten, presente nas farinhas (trigo, cevada e centeio) (NOBRE, 2007) e triticale (POLANCO, 2011) que causava indigestão crônica encontrada em pessoas de todas as idades, especialmente em crianças com idades entre 1 e 5 anos (SDEPANIAN, 1999).

A imagem do “iceberg” (Figura 3) explica a epidemiologia da doença, visto que, apenas uma minoria dos doentes possui doença clinicamente reconhecida, o que explica as imprecisões dos anteriores estudos de prevalência. A maioria dos doentes apresenta a

denominada *doença celíaca silenciosa*, assintomática e, por esta razão, de diagnóstico mais difícil. (PEDRO et al, 2008).

Figura 3 – Imagem do “iceberg” fazendo analogia com a maioria dos casos de DC, que não são reconhecidos.



Fonte: Baptista, (2006).

Estima-se em 1% o risco da doença celíaca na população em geral; nas pessoas com o HLA-DQ2 ou DQ8 se eleva para 2%-3%; para os parentes de primeiro grau de pacientes com a doença ele já é de 10%-15% e de 20%-30%, caso o parente seja DQ2 ou DQ8+ (MESSIAS 2006).

Os familiares de primeiro grau de pacientes celíacos compartilham fatores de risco genéticos e ambientais para DC, portanto, são os indivíduos de maior risco para desenvolver essa doença. Neles, a frequência de DC é de 10 a 20 vezes maior que a da população geral. Por esse motivo, é consenso que nesses indivíduos se deva realizar busca ativa por meio de sorologia, mesmo nos que se dizem assintomáticos (HILL, 2005; JONES, WARNER, 2010).

A investigação nos familiares deve sempre ser iniciada, buscando-se a presença de manifestações clínicas da DC, prosseguindo com a análise dos marcadores sorológicos e, finalmente, nos casos sugestivos, confirmando o diagnóstico através da biópsia de intestino delgado (SDEPANIAN et al., 2001).

No norte da África a prevalência de DC pode variar entre 0,28% e 5,6% na população geral. A prevalência de DC mais elevada foi encontrada no Saara (tabela1), onde a doença afeta cerca de 5,6% da população infantil (CATASSI et al, 1999; FASANO et al, 2004). Não há estudos sobre a prevalência de DC na África Subsaariana, entretanto, um recente estudo sobre a prevalência de DC em comunidades quilombolas brasileiros, descendentes de africanos subsaarianos, sugere que a doença não seja muito comum nessa região (ALMEIDA et al, 2012). Em países da Ásia oriental, como Indonésia, Coreia do Sul e Filipinas, a DC é considerada rara (GUJRAL et al., 2012). Contudo, no norte da Índia a DC é mais comum, visto que a prevalência da doença é de aproximadamente 0,32% (SOOD et al., 2006). A prevalência de DC em adultos doadores de sangue na Turquia é de 1:87 (TATAR et al., 2004). Ademais, a Tabela 1 apresenta a prevalência da doença celíaca em vários países.

Tabela 1- Prevalência da Doença Celíaca em vários países.

<b>Países</b>	<b>Prevalência Clínica*</b>	<b>Prevalência <i>Screening</i></b>
Brasil	?	1:400
Dinamarca	1:10.000	1:500
Finlândia	1:1.000	1:130
Alemanha	1:2.300	1:500
Itália	1:1.000	1:184
Holanda	1:4.500	1:198
Noruega	1:675	1:250
Sahara	?	1:70
Slovênia	?	1:550
Suécia	1:330	1:190
Inglaterra	1:300	1:112
EUA	1:10.000	1:133
<b>Média Mundial</b>	<b>1:3.345</b>	<b>1:266</b>

\*Baseada na apresentação clínica clássica.

Fonte: Fasano; Catassi (2001).

No Brasil, conforme mostra Tabela 2, a prevalência de Doença Celíaca comprovada por biópsia, até o momento, varia entre 0,15 a 1,94%, porém existe uma variabilidade nos testes usados para o diagnóstico bem como a população estudada (BASTOS, 2016).

Tabela 2 - Estudo da Prevalência da doença celíaca em alguns estados do Brasil

Autor/Ano	Estado	População estudada	Prevalência	%	Exames
Gandolfi, et al 2000	Distrito Federal	2084 doadores de sangue	1/681	0,15%	AGA IgA e IgG, EMA IgA Biópsia
Pratesi, et al 2003	Distrito Federal	4.405 adultos e crianças	Adultos=2,11/1000 Crianças=5,44/1000	0,21%	EMA-IgA e Biópsia
Melo, et al 2006	São Paulo	3000 adultos doadores	1/273	0,54%	TTG- IgA EMA e Biópsia
Pereira, et al., 2006	Paraná	2086 adultos doadores	1/417	0,36%	TTG-IgA, EMA-IgA e Biópsia
Crovella, et al. 2007	Pernambuco	1074 Universitários/baixa renda assintomáticos	9/1074	0,23%	TTG - IgA e IgG+ HLA e Biópsia
Oliveira, et al. 2007	São Paulo	3000 adultos doadores	1/214	0,84%	TTG IgA e Biópsia
Brandt, et al .2008	Pernambuco	831 crianças e adolescentes (2 a 18 anos)	15/831	0,46%	TTG <i>guinea pig</i> e humana + EMA
Modelli, et al.2010	Distrito Federal	Crianças sintomáticas de 12 a 36 meses	1/214	1,94%	EMA-IgA TTG-IgA AGA-IgG e IgA HLA+ Biopsia

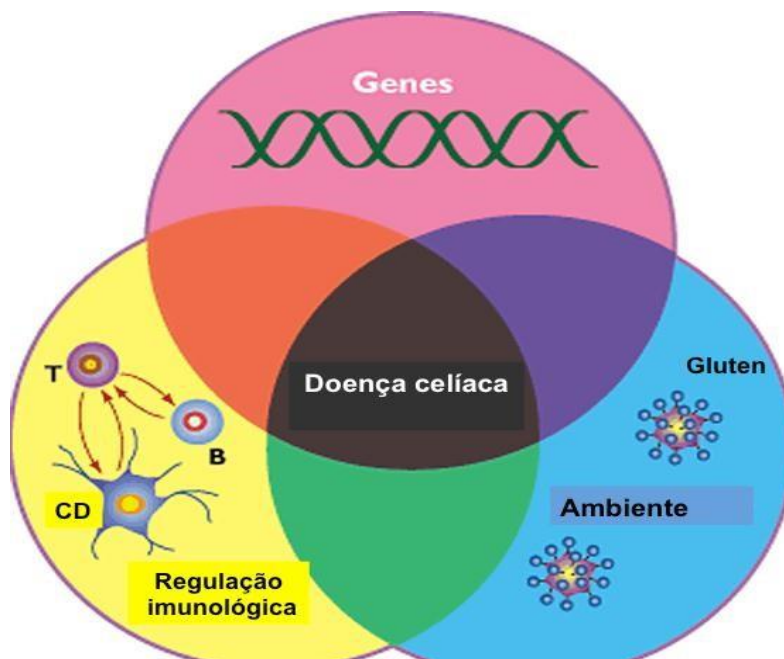
AGA: Anticorpo Antigliadina; AGA-Deam: Antigliadina Deamidada; EMA: Anti-endomísio; TTG: Transglutaminase; IgA: Imunoglobulina A; IgG: Imunoglobulina G; HLA; Human leukocyte antigen/Antígeno leucocitário humano.

Fontes: GANDOLFI, L et al. 2000; PRATESI, S et al. 2003. QUEIROZ, MS et al. 2004; MELO, SBC et al. 2006; PEREIRA, MAG et al. 2006. CROVELLA, S et al. 2012; OLIVEIRA, RP et al. 2007; BRANDT, Kátia Galeão; SILVA, Gisélia Alves Pontes da. 2008; MODELLI, IC et al. 2010; adaptado de Bastos, 2016.

### 3.3. Patogênese

A DC é resultante da interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos, (Figura 4) desencadeada pela ingestão do glúten, que é uma proteína presente em alguns cereais, e manifesta-se por meio do contato da gliadina com as células do intestino delgado, provocando uma resposta imune a essa fração, com a produção de anticorpos (ARAÚJO, 2010).

Figura 4- Fatores desencadeantes da DC



A Figura 4 da DC, apresenta três fatores para o seu desenvolvimento. No círculo rosa a predisposição genética (genes HLA e fora do HLA), no círculo azul o gatilho ambiental (glúten e/ou patógenos) e no círculo amarelo uma resposta imunológica. T: células T; B: células B e CD células dendríticas (Almeida, 2013).

Em relação à lesão provocada pelo glúten é iniciada com o surgimento de células mononucleares na lâmina própria subjacente às criptas e vilosidades intestinais anormais. A progressão desse processo gera a enteropatia sensível ao glúten compensada que é caracterizada pela quantidade aumentada do infiltrado e o desenvolvimento da hipertrofia das criptas produzindo assim células epiteliais da cripta em uma velocidade conjunta ao ritmo da perda das células vilosas epiteliais (PARSLOW et al., 2004).

Com a manutenção da dieta contendo glúten, ocorre uma progressão da inflamação atingindo um estágio destrutivo, caracterizado por um intenso infiltrado mononuclear associado à hiperplasia das criptas, que não acompanham a velocidade da perda das células

vilosas. Consequentemente as vilosidades tornam-se achatadas e nesse estágio os pacientes desenvolvem má absorção, a principal característica da patologia. Quando a inflamação é prolongada, pode desenvolver um estágio fibrótico ou de exaustão e o paciente não consegue a recuperação completa quando submetido a uma dieta isenta de glúten (PARSLOW et al., 2004).

Enquanto anticorpos antigliadina IgA e IgG são encontrados no sangue de pacientes com doença celíaca após a exposição a alimentos contendo glúten, eles também podem ser encontrados em muitos indivíduos "normais" (5-12%). Apenas uma minoria de pacientes sensíveis ao glúten (definidos pela presença de anticorpos antigliadina) têm doença celíaca clássica como mostra a Tabela 3 (CROSS, GOLUMBEK, 2003). A DC é iniciada pela ingestão de gliadina que está presente em alimentos que contêm trigo, triticale, cevada, centeio e aveia (UTIYAMA, 2002; ESPAÑA, 2008).

Tabela 3 -Principais características que distinguem a doença celíaca da pessoa com sensibilidade ao glúten.

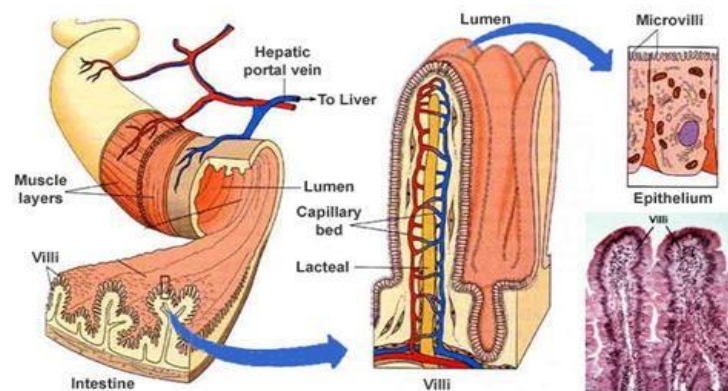
CARACTERÍSTICAS	DOENÇA CELÍACA	NÃO CELÍACO COM SENSIBILIDADE AO GLÚTEN
Sinônimos	DC, enteropatia sensível ao glúten	Intolerância ao glúten não-celíaco, intolerância ao trigo não-celíaco, Sensibilidade ao glúten, hipersensibilidade ao glúten
Prevalência	1% da população geral	Desconhecido, mas suspeita ser superior ao da doença celíaca
Genética	Relacionado a HLA-DQ2 ou HLA-DQ8	Não relacionado a um haplótipo HLA específico
Mecanismo	Reação imune adaptativa predominante aos peptídeos do glúten restringidos por HLA-DQ2 ou HLA-DQ8	Desconhecido, mas suspeita-se de mecanismos múltiplos, incluindo reação ao glúten; alergia ao trigo mediada por IgE; carboidrato de amido, má absorção; atividade semelhante ao opióide do glúten; induzido por glúten, baixo grau inflamação; e efeito Nocebo de alimentos contendo glúten
Soro/anticorpos	Resultados positivo sem TTA, EMA, ou teste AGA	Resultados negativos nos testes TTA e anti-EMA, por vezes resultados positivos no teste de IgA AGA
Achatamento das vilosidades	Presente	Ausente
Sintomas	Intestinal e extra intestinal	Intestinal e extraintestinal
Morbidez	Aumento	Sem dados
Mortalidade	Aumento	Sem dados

AGA = Anticorpos antigliadina; EMA = anticorpos endomisiais; TTA = antitransglutaminase. Adaptado de Rodrigues (2010); Di Sabatino e Corazza, (2012).

As principais proteínas, prolamina e a gliadina, parecem ser a origem do maior problema em pacientes celíacos, porquanto os anticorpos de gliadina são achados habitualmente nos complexos imunológicos associados a esta doença, que ataca e destrói progressivamente as protuberâncias dos revestimentos do jejuno e do íleo, chamadas de villi, dando como resultado uma mucosa plana. A *villi* (Figura 5) é estrutura responsável pela absorção dos nutrientes dos alimentos até a corrente sanguínea.

A desordem de autoimunidade é causada pelo próprio sistema imunológico. Desta forma, um paciente sem *villi* torna-se desnutrido, independentemente da quantidade de alimento que ingira, o que leva a ser também conhecida como uma doença de má absorção. Se deixada sem cuidados preventivos, a doença celíaca tem o potencial de gerar vários problemas de saúde que variam desde má absorção, com deficiências nutricionais, anemia, osteoporose até problemas autoimunes e enfermidades malignas (RAVIKUMARA, 2007).

Figura 5. Corte da seção transversal e de uma pequena estrutura do intestino delgado.



Fonte: Encyclopedia of Science – Augurix - IAS (2015).

Fica bem estabelecido que o mecanismo patogênico está relacionado com uma alteração na integridade da junção das células epiteliais da mucosa intestinal, permitindo a passagem de macromoléculas, tais como o glúten na submucosa. O glúten é um excelente substrato para a transglutaminase 2 (TG2, também conhecido como tecido transglutaminase). Esta enzima converte resíduos de glutamina em negativamente glutamato, resíduos carregados em um processo denominado desaminação, facilitando deste modo a ligação de pépticas da gliadina para antígenos HLA de classe II ou DQ8 DQ2 expresso em células apresentadoras de antígeno. HLA DQ2- ou células de restrição DQ8 TCD4 são críticas para a patogênese de DC (TONUTTI, BIZZARO, 2014).

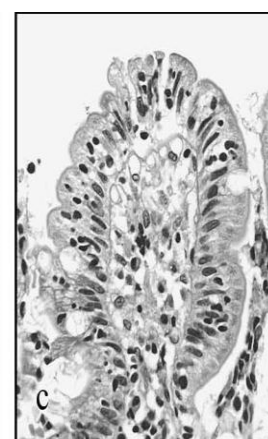
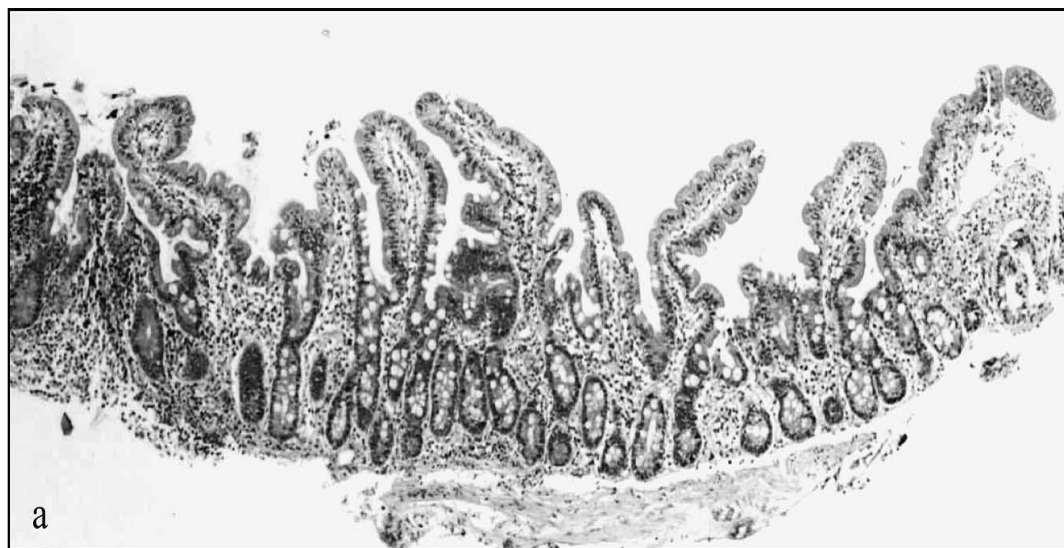
Várias enfermidades são associadas a DC em todas as faixas etárias. Em geral essas doenças têm algum tipo de mecanismos autoimune e\ou associados aos antígenos do complexo antígeno leucocitário humano (HLA) (KOTZE, 2006).

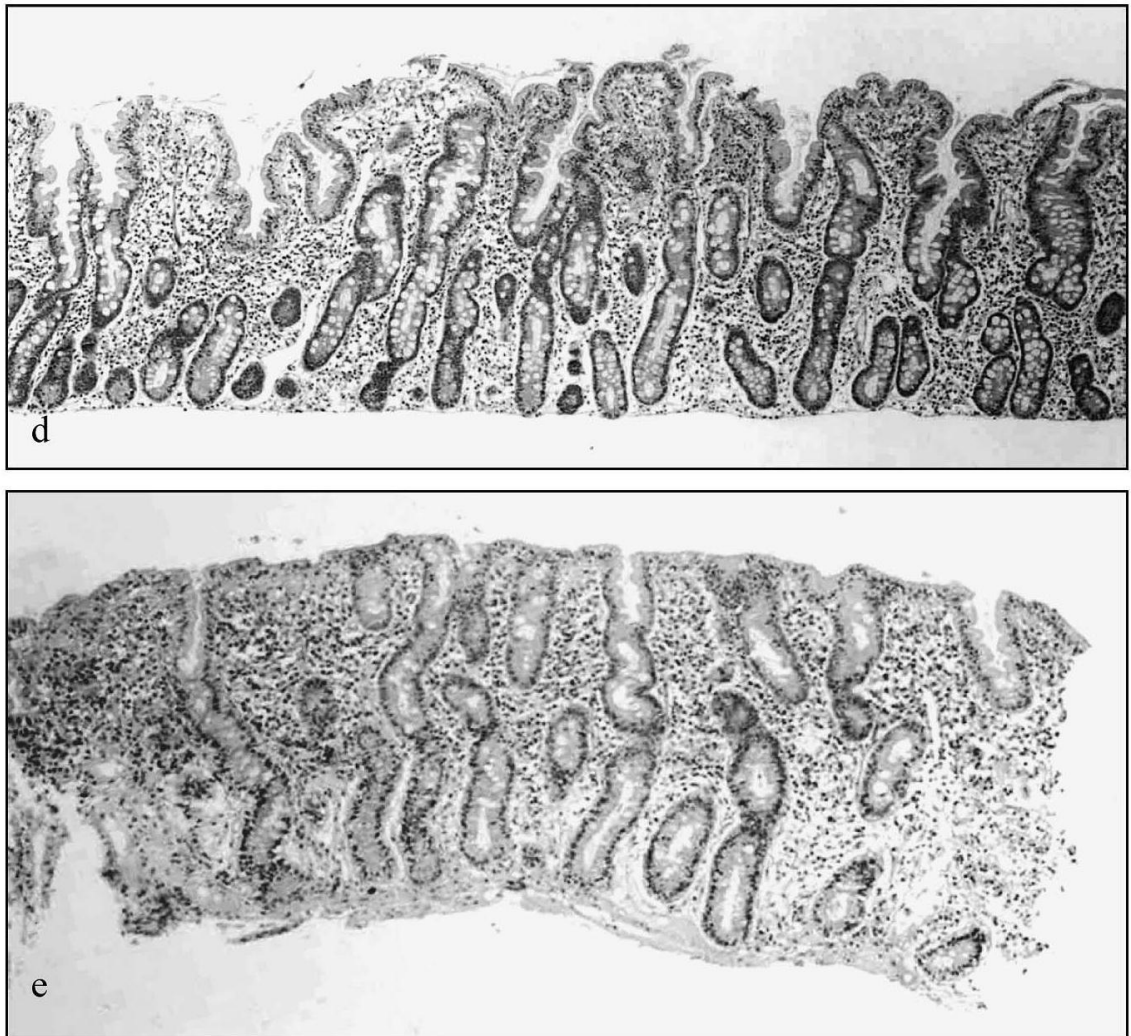
Estas anormalidades vistas na mucosa intestinal resultantes da DC foram classificadas por Marsh *et al.* (1995), em: Marsh 0, mucosa com vilosidades normais; Marsh I, lesões infiltrativas na mucosa intestinal; Marsh II, lesões hiperplásicas com infiltração linfocitária; Marsh III (a,b e c), atrofia vilositária parcial ou total.



Entretanto, Bhatnagar et al.(2005) propuseram uma modificação para esta classificação sendo: grau 0 com histologia normal (Figura 6a), grau I quando a presença de linfócitos intraepiteliais (IELs) na mucosa intestinal é maior do que 40 IELs por 100 enterócitos (Figura 6b e c), grau II mucosa moderadamente inflamada com hiperplasia de criptas (Figura 6d) ou grau III com atrofia vilositária, linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas (Figura 6e).

Figura 6 - a, b, c, d, e, apresentam os intervalos de aparências histológicas das biópsias proximais da mucosa intestinal. (a) normal (grau 0), (b) anormalidade ligeira (grau I), (c) IEL aumentado em biópsia ligeiramente anormal, (d) anormalidade moderada (grau II) e (e) anormalidade grave (grau III).





Bhatnagar et al., (2005).

### 3.3 Sintomatologia

Formas clínicas da DC, segundo o Ministério da Saúde e Consumo da Espanha, 2008:

I - DC clássica: caracteriza-se pela aparição de sintomas graves de mal absorção, anticorpos séricos positivos e atrofia grave das vilosidades. Este padrão se apresenta hoje em dia excepcionalmente na idade adulta. Os pacientes podem conviver com sintomas digestivos ou extra digestivos.

A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda;

II - DC pauci ou monossintomática: Atualmente é a forma mais frequente da DC, tanto no adulto, quanto na criança, e pode conviver com sintomas intestinais e extra intestinais. O aspecto histológico é variável, desde enterites linfocíticas à atrofia total e a porcentagem de autoanticorpos séricos é variável (15 a 100%) e depende da gravidade histológica.

III - DC silenciosa: Não há manifestações clínicas, porém há lesões histológicas características (incluindo atrofia das vilosidades). Estes casos são descobertos por

uma determinação de marcadores séricos indicada por suspeita clínica ou por pertencer a algum grupo de risco.

IV - Latente: Caracteriza-se pela existência de uma mucosa duodenal normal em indivíduos que consomem glúten na dieta no momento em que são avaliados com ou sem anticorpos positivos, porém em algum momento de sua vida tenham apresentado ou vão apresentar característica da DC. DC potencial: O termo potencial faz referência aqueles indivíduos que não tenham apresentado alterações histológicas características da DC, porém por suas características genéticas (HLA-DQ2/DQ8) ou imunológicas (ocasiões em que apresentam anticorpos séricos positivos), apresentam risco “potencial” de desenvolvimento.

DC refratária: faz-se referência aqueles pacientes com lesões bem documentadas (geralmente com atrofia vilositária) cujos sintomas não desaparecem depois de haverem excluído o glúten da dieta pelo menos durante um período de seis meses. Antes de estabelecer este termino é necessário:

- Assegurar que o paciente não ingeriu pequenas quantidades de glúten de forma intencional ou acidental;
- Excluir condições clínicas associadas da própria doença que por si só podem explicar a persistência dos sintomas (déficits secundários de dissacarídeos, insuficiência pancreática exócrina, sobre crescimento bacteriano e colites microscópicas);
- Excluir outras causas de atrofia vilositária (por exemplo, espru tropical ou doença de Whipple).

Na (Tabela 4), a seguir Allué e Koninckx(1999), apresentam os principais sinais e sintomas da DC em crianças, adolescentes e adultos.

SINTOMAS		
Crianças	Adolescentes	Adultos
Diarreia	Frequentemente assintomático	Dispepsia
Anorexia	Dor abdominal	Diarreia crônica
Vômitos	Cefaleias	Dor abdominal
Dor abdominal	Artralgias	IBS*
Irritabilidade	Irregularidades menstruais	Dores ósseo-articulares
Apatia	Constipação	Infertilidade, abortos
Introversão	Hábito intestinal irregular	Parestesias, tetanias
Tristeza	Menarca atrasada	Ansiedade, depressão, epilepsia, ataxia

SINAIS		
Crianças	Adolescentes	Adultos
Mal nutrida	Aftas orais	Mal nutrição com ou sem perda de peso
Distensão abdominal	Hipoplasia do Esmalte	Edemas periféricos
Hipotrofia muscular	Distensão abdominal	Baixa estatura
Retardo ponderoestatural	Artrites, osteopenia	Neuropatia periférica
Anemia ferropenica	Queratosis folicular	Anemia ferropenica
	Baixa estatura	Hipertransaminemia
	Anemia por déficit de ferro	Hipoesplenismo

IBS\* – Síndrome do intestino iritável.

Fonte: Allué e Koninckx, (1999).

Também relacionada à DC está a dermatite herpetiforme, a DC da pele, que são lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso sendo relacionada à intolerância

ao glúten. Dermatite herpetiforme (DH), Figura 7, é doença clinicamente caracterizada por lesões urticariformes e bolhas (CUNHA, BARRAVIERA, 2009).

Figura 7 – Dermatite herpetiforme



Fonte: Acelbra – RJ, 2017

O tratamento farmacológico, geralmente com dapsona, é benéfico para resolução rápida de manifestações cutâneas, mas a dieta livre de glúten é o único tratamento a longo prazo. O perfil do anticorpo na dermatite herpetiforme é semelhante ao da doença celíaca (BRIANI, 2008).

Uma outra afecção das reações imunológicas ao trigo é a alergia. Esta reação imunológica adversa das proteínas de trigo pode afetar a pele, o trato gastrointestinal ou o trato respiratório. Uma das alergias do trigo mais prevalente é "asma do padeiro", uma reação alérgica normalmente estudada em padeiros.

Há também anafilaxia induzida dependente do trigo e pelo desporto, uma reação alérgica grave que pode afetar os sistemas de órgãos diferentes (respiratória, vascular, cardíaca) e pode pôr em perigo a vida do paciente (MEGÍAS, 2015). Ataxia é a descoordenação nos movimentos corporais, que podem resultar do efeito de várias patologias, incluindo desordens neurológicas ou musculares. Ataxia provocada pelo glúten

é uma doença autoimune que danifica o cerebelo e a consequência é esta falta de coordenação dos movimentos. A resposta à dieta sem glúten nestes pacientes depende do tempo em que se realizou o diagnóstico, uma vez que alguns dos danos do cérebro pode ser irreversível (MEGÍAS, 2015).

A alergia ao trigo é uma reação imunológica adversa desencadeada pelas proteínas de trigo, mediada por IgE. Pode ser classificada em quatro categorias, dependendo da via de exposição aos alérgenos e os mecanismos imunológicos de base:

- Alergia alimentar clássica que afeta a pele, o trato gastrointestinal ou as vias respiratórias;
- Anafilaxia induzida pelo exercício;
- Rinite e asma ocupacionais (asma do padeiro);
- Urticária de contato.

Existem indivíduos que não são celíacos, mas apresentam sensibilidade ao glúten. A sensibilidade ao glúten “não doença celíaca” é um transtorno relacionado com o glúten, considerado quando aparecem reações (sintomas) ao glúten que não envolvem mecanismos alérgicos ou autoimunes. Os pacientes com sensibilidade ao glúten “não doença celíaca” têm uma histologia duodenal aparentemente normal e não apresentam autoanticorpos específicos da doença celíaca (transglutaminase tecidual e anticorpos antiendomísio) (BAI et al., 2013).

Mais tarde, um grupo de 16 especialistas sugeriu uma nova definição (a Definição de Oslo) da doença celíaca, que em vez de GS (sensível ao glúten) a desordem deve ser nomeada NCGS (Não Celíaco Sensível ao Glúten), que o fez distinguível da DC (CZAJA-BULSA 2015).

O NCGS produz mais frequentemente uma combinação de sintomas intestinais e extra intestinais. Sintomas semelhantes a IBS (Síndrome do intestino irritável), como dor abdominal, gás, distensão e intestino irregular, frequentemente são relatados e, portanto, tornam difícil distinguir NCGS de IBS induzido por outras causas. (FASANO et al., 2015).

A apresentação típica de NCGS é uma combinação de Sintomas e manifestações sistêmicas, como dor de cabeça, dor muscular, contrações musculares, dormência na perna ou no braço, fadiga crônica, "mente embaçada", perda de massa corporal e anemia ou pode incluir distúrbios comportamentais tais como a perturbação da atenção e depressão (CZAJA-BULSA, 2015).

Grupos com distúrbios relacionados ao glúten (NCGS) se manifestam não só com perturbações no trato gastrointestinal, mas também por distúrbios dermatológicos, hematológicos, endocrinológicos, reumatológicos, ginecológicos, odontológicos e neurológicos. Após a administração de uma GFD os sintomas desaparecem, no entanto, quando a dieta é abandonada, todos os sintomas se repetem (CZAJA-BULSA, 2015).

Embora a DC afete até 1% da população nos Estados Unidos, a (NCGS) é estimada entre 0,55% e 6%. (CASCELLA, 2011).

Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, sensibilidade ao glúten parece ser mais frequente em adultos do que em crianças e mais predominante em mulheres do que em homens. A patogênese desta condição permanece obscura, mas possíveis distúrbios no sistema imune inato e a permeabilidade intestinal são indicados. (CAPILI, 2014).

Para Collin, Reunala (2003) a sensibilidade em relação ao glúten difere entre os indivíduos portadores da doença, sendo que alguns não toleram quantidades traço de glúten enquanto que outros podem tolerar ingestão de quantidades maiores.

O Codex Alimentarius Commission(2007) sugere que para os alimentos livres de glúten a quantidade não deveria ser superior a 2 mg/100 g-1 ou 20 mg/kg-1 de alimento ou 20 ppm, na correspondência de unidades. Para os produtos que passaram por processo de diminuição do conteúdo de glúten, como amido de trigo modificado, a quantidade de glúten não deve ser superior a 10 mg de glúten/100 g-1 de alimento (100 ppm).

Quando a DC não é tratada, uma série de complicações podem surgir, como por exemplo: osteoporose, infertilidade, endocrinopatias, artrite e artralgia, doenças hepáticas, deficiências nutricionais, distúrbios neurológicos, doenças do sistema conjuntivo, doenças autoimunes, entre outras. Em relação à população em geral, estes pacientes estão em maior risco de desenvolver enteropatia associada ao linfoma de célula T, carcinoma de faringe e esôfago, adenocarcinoma de intestino delgado, sendo o mais grave a neoplasia maligna do intestino delgado (linfoma ou carcinoma) (RAUEN, 2005; FERGUSON, KINGSTONE, 1996; COLLIN et al., 2007).

Outro fator acarretado pela doença é a baixa estatura. A baixa estatura isolada, como forma de apresentação atípica da doença celíaca, vem sendo amplamente investigada, contudo a triagem para doença celíaca em pacientes com baixa estatura não faz, parte da rotina médica em nosso meio, dado que os exames têm custo elevado e nem sempre estão disponíveis na rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS) (GUEIROS, 2008).

Controvérsias ainda existem com relação à possível associação entre a DC e a disfunção do aparelho reprodutor feminino. Vários estudos sugeriram que antes da instalação

de dieta sem glúten em mulheres com DC havia maior prevalência de abortos recorrentes, crescimento intrauterino restrito e natimortalidade aumentada (GASBARRINI et al., 2000).

Nas duas últimas décadas, o efeito da doença celíaca na saúde óssea tem sido extensivamente estudado. Osteopenia ou osteoporose detectada pela densidade mineral óssea foi observada em mais de 50% dos pacientes durante o diagnóstico de DC. A osteoporose secundária, que ocorre devido a desordens inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, tem sido cada vez mais identificada (PINTO SÁNCHEZ, 2011).

Numerosas condições do sistema endócrino e nervoso estão agora associadas à intolerância ao glúten, distúrbios autoimunes comuns, tais como diabetes tipo I, tiroidite e síndrome de Sjogren. O esqueleto, os nervosos, e sistemas tegumentares também podem ser afetados pela intolerância ao glúten, contribuindo para condições como artrite, ataxia, depressão, neuropatia e dermatite herpetiforme. O fator de unificação é que a retirada de glúten mitiga os sintomas num número significativo de indivíduos (CROSS, 2003).

### 3.4. Fatores de Risco

Vários fatores são considerados para se diagnosticar a DC.

Hoje se sabe que não há uma causa única, a enfermidade surge através de uma combinação de fatores: a ingestão de glúten, a existência de uma pré-disposição genética e as anomalias na estrutura do intestino delgado que fazem com que sua parede seja usualmente permeável. Além da ingestão de glúten, se consideram fatores de risco a ausência de aleitamento materno e a presença de infecções intestinais ou estresse digestivo. (MATIAS et al., 2013)

Os familiares de pacientes com DC são os indivíduos de maior risco para desenvolver a DC, devido à partilha de fatores de risco genéticos e ambientais. Os riscos são muito maiores em parentes de primeiro grau, até 10% e menos aumentados em parentes de segundo grau (2,6% a 5,5%) (BAI et al., 2013).

O risco é também maior em portadores de osteoporose, infertilidade, diabetes mellitus tipo I e outras doenças autoimunes, nomeadamente síndrome de Down, Turner e Williams e deficiência de IgA, entre outras associações. (BAI et al., 2013).

Dentre os grupos de risco para DC destacam-se: familiares de primeiro grau e pacientes com enfermidades associadas.

Existe uma população portadora de herança genética e de outras enfermidades que estão entre as pessoas com maior risco de adquirirem a DC, conforme apontado, logo a seguir, pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva Gestão 2009-2010.

#### **Populações de Alto Risco:**

**Parentes de primeiro grau:** essa população tem uma prevalência mais alta de DC do que a população geral. Se a DC for confirmada por biópsia, a prevalência é de pelo menos 10%. Essa prevalência pode ser ainda mais alta se lesões menores forem consideradas, como apenas linfócitos intraepiteliais (LIE). Maiores prevalências são encontradas quando há mais do que 1 caso na família. Em parentes de segundo grau, a prevalência é mais baixa – 2,6 a 5,5%, mas ainda é maior do que a população em geral 1,32.

**Pacientes com anemia ferro-priva inexplicada:** DC deve ser considerada em qualquer adulto com anemia não explicada. A prevalência varia de 2 a 5% em estudos feitos com sorologia, enquanto que, em estudos com biópsias, é de 3 a 9%. Pode ser ainda mais alta em pacientes que apresentam sintomas de DC – 10 a 15%.

**Osteoporose e desmineralização óssea:** a prevalência pode ser de até 1,5 a 3%, principalmente naqueles com osteoporose ou osteomalácia prematura. **Diabetes mellitus tipo I:** a prevalência varia de 2 a 5% em adultos e de 3 a 8%, em crianças, nos vários estudos existentes na literatura.

**Pacientes com hepatopatias:** a prevalência varia de 1,5 a 9% naqueles com elevação das transaminases, sem causa aparente; de 2,9 a 6,4% nos com Hepatite Autoimune e acima de 6% nos portadores de Cirrose Biliar Primária. Alguns estudos sugerem que o TTG IgA pode estar falsamente elevado em doenças hepáticas terminais (D). Mas, isso parece ter ocorrido quando o TTG era feito com técnicas menos sensíveis (com porcos guinea) do que atualmente (TTG humano).

**Doenças genéticas:** a prevalência de DC é aumentada em Síndrome de Down (3 a 12%); Síndrome de Turner (2 a 10%); Síndrome de Williams. Esses pacientes também são portadores dos alelos DQ2 e DQ81.

**Outras associações:** os pacientes com Tireoidite Autoimune (15 a 6,7%), com doenças reprodutivas (2,1 a 4,1%) e outras doenças tem sido reportados (SOBED 2009-2010).

#### 3.4.1. Fatores Ambientais

O principal fator ambiental desencadeante da DC é o glúten, segundo ARAÚJO et al., (2010):

O glúten é uma substância elástica, aderente, insolúvel em água, responsável pela estrutura das massas alimentícias. É constituído por frações de gliadina e de glutenina, que, na farinha de trigo, totalizam 85% da fração proteica. Forma-se pela hidratação dessas proteínas, que se ligam entre si e a outros componentes macromoleculares por meio de diferentes tipos de ligações químicas. O trigo é o único cereal que apresenta gliadina e glutenina em quantidade adequada para formar o glúten. No entanto, essas proteínas podem ainda estar presentes em outros cereais, como cevada, centeio e aveia, nas formas, respectivamente, de hordeína, secalina e avenina.



O glúten consiste em uma fração proteica presente em cereais como trigo, centeio, cevada, aveia e triticale, que pode ser fracionado em prolaminas (solúveis em etanol) e gluteninas (insolúveis em etanol). A porção tóxica para os pacientes celíacos é predominantemente a de prolaminas, também denominadas de gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio) e avenina (aveia) (UTIYAMA, 2002) e triticale (híbrido do trigo e centeio) (ESPAÑA, 2008).

Estes peptídeos são resistentes à digestão pelas enzimas gástricas e pancreáticas e alcançam a lâmina própria do intestino delgado, possivelmente em consequência de aumento da permeabilidade intestinal (NOBRE, 2007). Sabe-se que as moléculas DQ2 e DQ8 têm uma elevada afinidade para os peptídeos com polaridade negativa. A glutamina pode ser convertida em ácido glutâmico, numa reação em que a transglutaminase tecidual intervém como catalizador, resultando em aumento da reatividade com as moléculas HLA (NOBRE, 2007).

Um fator recentemente apontado como desencadeador da DC é o agrotóxico (herbicida) glifosato. Samsel e Seneff (2013), propõem que o glifosato, o ingrediente ativo no herbicida Roundup, é o fator causal mais importante nesta epidemia. Os peixes expostos ao glifosato desenvolveram problemas digestivos que são uma reminiscência de doença celíaca. A patologia chave associada é uma doença inflamatória no intestino delgado superior, levando à atrofia das vilosidades, um achatamento das microvilosidades que prejudica sua capacidade de funcionar em seu importante papel na absorção de nutrientes.

O herbicida glifosato é um potencial desencadeador da DC?

O glifosato é um herbicida, ou seja, um tipo de agrotóxico utilizado para destruir ou controlar o crescimento de plantas daninhas, arbustos ou outras plantas indesejáveis (CARNEIRO, AUGUSTO, RIGOTTO, 2015).

### 3.4.2. Fatores Genéticos

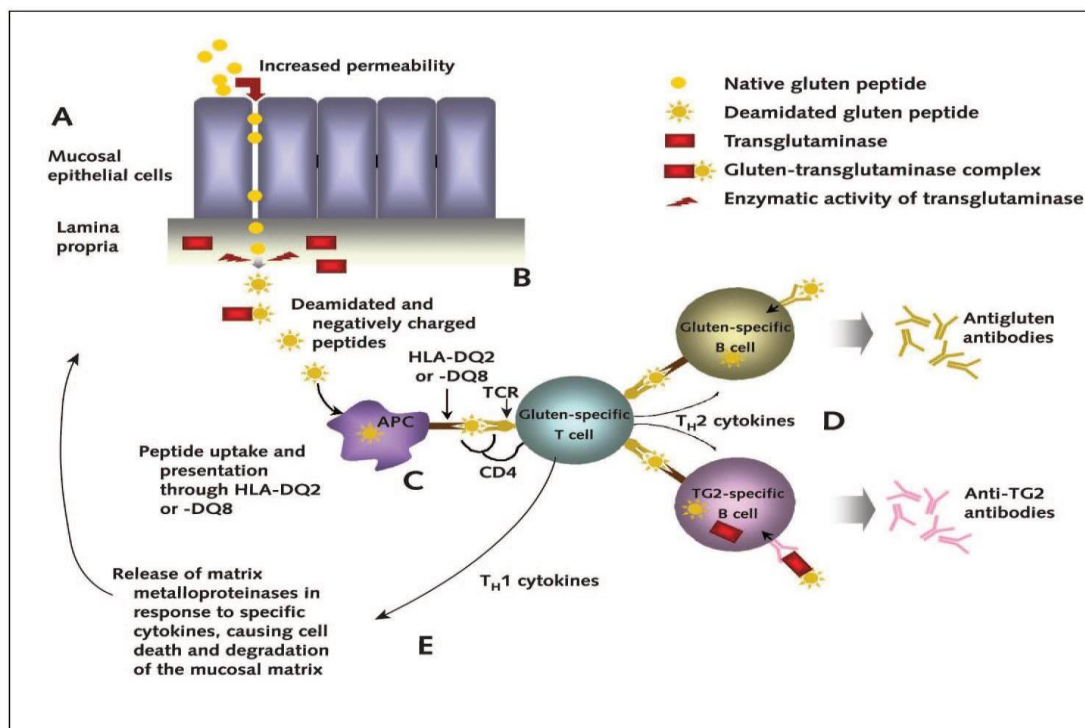
O que sugere a suscetibilidade genética é a alta concordância que 70% se encontra entre gêmeos monozigóticos além de uma associação com certos tipos de antígenos leucocitários tipo II (HLA) até 95% de pacientes com DC apresentam HLADQ2, enquanto que a maioria do restante dos pacientes apresenta HLA DQ8 (BAI et al., 2013). A descoberta da existência de suscetibilidade genética determinada por genes do sistema HLA aumentou a confiabilidade no diagnóstico de DC tendo em vista seu alto valor preditivo negativo, pois a ausência desses genes praticamente elimina a possibilidade de desenvolvimento da doença

em algum período de sua vida. Além disso, grande parte dos indivíduos portadores desses genes nunca irá desenvolver a doença (VIVES-Pi et al., 2013).

Vários genes contribuem para a predisposição genética da reação anômala à ingestão de glúten (imune, dependente da ativação de linfócitos T) (figura 8). Os fatores genéticos mais importantes foram identificados no braço curto do cromossoma 6, na posição 21 (6p21), no complexo maior de histocompatibilidade (HLA) dos genes codificadores DQ2 ou DQ8 (95% e 5%, respectivamente). Parece que os genes não pertencentes ao sistema HLA também contribuem para a suscetibilidade (geneticamente determinada) das pessoas à doença celíaca, mas essas relações ainda são pouco conhecidas (MESSIAS, 2006).

Pessoas com risco genético para DC podem apresentar anticorpos com níveis flutuantes, particularmente a TTG e AGA- Deam. Nessas pessoas, que não tem sinais ou sintomas de DC, a confirmação do diagnóstico somente será feita com biópsia. (HUSBY *et al.*, 2012)

Figura 8 – Esquema demonstrando a suscetibilidade genética da DC.



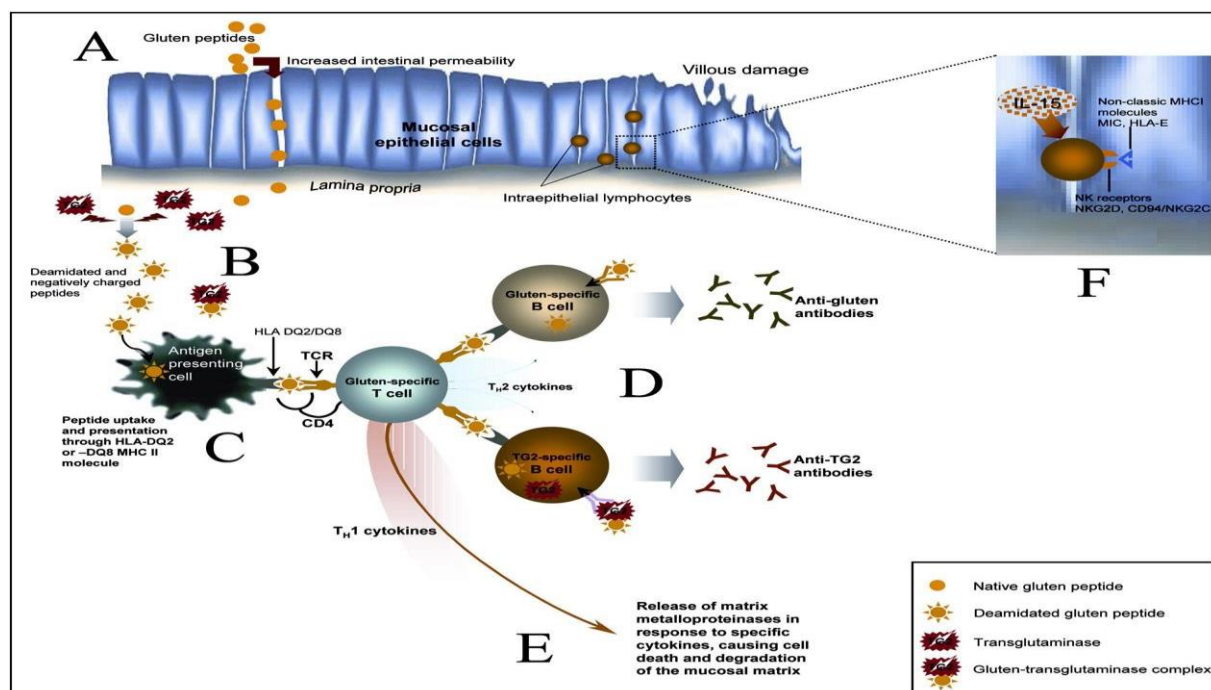
Na fase A, os peptídeos do glúten que são resistentes às enzimas digestivas alcançam a lâmina própria depois que a permeabilidade intestinal aumenta. Na fase B, os peptídeos intrusivos são desaminados pela atividade enzimática da transglutaminase 2 (TG2), criando epítomos com potencial imunoestimulador aumentado. Os peptídeos de glúten podem também tornar-se covalentemente ligados à transglutaminase 2. Já na fase C, os peptídeos

de glúten desaminados são apresentados em complexo com moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 de células apresentadoras de antígeno (APC), tais como células dendríticas, macrófagos ou células B, as células T CD4. Na fase D, as células B específicas de glúten recebem ajuda de células T específicas de glúten, levando à expansão clonal de células B e liberação de anticorpos contra glúten. As células B específicas da transglutaminase 2 também podem receber ajuda de células T específicas de glúten quando tomam complexos de glúten-transglutaminase 2 e especificamente apresentam peptídeos de glúten para as células T. Este mecanismo hipotético de ajuda intermolecular foi proposto para explicar a liberação de anticorpos anti-transglutaminase 2 na ausência de células T específicas para a transglutaminase 2. Enquanto na fase E a expressão de citocinas pró-inflamatórias por células T ativadas promove a liberação de metaloproteínas de matriz que causam danos às células epiteliais e remodelação dos tecidos. A lesão tissular resultante conduz à liberação adicional de transglutaminase 2. TCR - receptor de células T. (ALAEDINI E GREEN 2005).

### 3.4.3. Fatores Imunológicos

Outro aspecto muito importante no conceito atual de DC é a autoimunidade, que se encontra demonstrado na Figura 9.

Figura 9 - Esquema simplificado que representa o processo de respostas imunes humorais e mediadas por células T e subsequente lesão da mucosa na DC.



Na fase A, os peptídeos de glúten resistentes às enzimas digestivas atravessam a barreira epitelial após um aumento na permeabilidade intestinal. Na fase B, os peptídeos de glúten relevantes são desaminados por TG2, criando epítomos com potencial imunoestimulador aumentado, mas que os peptídeos de glúten podem também tornar-se covalentemente ligados a TG2 ou a outras proteínas através da atividade enzimática de TG2. A partir da fase C, os peptídeos desaminados são apresentados por células apresentadoras de antígeno, tais como células dendríticas, macrófagos ou células B e células T CD4+. Na fase D, a ajuda a partir de células T específicas para o glúten leva à expansão clonal de células B e liberação de anticorpos antiglúten. As células B específicas de TG2 podem também ser ativadas por glúten específico T através da ajuda intermolecular. Na penúltima fase, a E, a expressão de citocinas pró-inflamatórias por células T ativadas promove a liberação de metaloproteinases de matriz que causam danos às células epiteliais e remodelação dos tecidos. Na fase final, a F, a resposta ao glúten também envolve o sistema imune inato, como as células epiteliais secretam IL-15 e expressam não clássico MHC de classe I em resposta à exposição ao glúten. Isto, por sua vez, ativa as células T citotóxicas CD8+ que expressam os receptores naturais do assassino, que podem destruir as células epiteliais que carregam as moléculas induzidas pelo estresse. TCR: receptor de células T; APC: célula apresentadora de antígeno (BRIANI, 2008).

A doença celíaca é uma das possíveis reações ao glúten, mediados imunologicamente. Na doença celíaca, único exemplo aceito convencionalmente (embora muito subdiagnosticado) de doença intestinal relacionada ao trigo, a proteína do glúten, especificamente a  $\alpha$ -gliadina, provoca uma resposta imunológica que leva à inflamação do intestino delgado, o que causa diarreia e cólicas abdominais incapacitantes (DAVIS, 2014).

É hoje bem reconhecido que a DC se associa a outras doenças autoimunes e que a prevalência de DC em doentes com diabetes tipo 1 (DM1) é mais elevada do que na população geral (DIAS, 2016).

### 3.5. Diagnóstico

A doença celíaca (DC) tornou-se uma doença comum na maioria dos países ocidentais e é também provavelmente mais comum do que se pensava nos países em desenvolvimento. Os sintomas da doença variam, de muito típico na forma clássica principalmente em bebês e crianças pequenas e em menor incidência em crianças maiores e

adultos mais velhos (SHAMIR et al., 2006). Em adultos, a doença celíaca (DC) é diagnosticada em média 10 anos após o paciente ter seus primeiros sintomas.

(BAI et al., 2013).

Não há um único teste para esse diagnóstico, que é firmado após a associação de dados clínicos e laboratoriais. O primeiro passo no diagnóstico pode ser um teste sorológico como os anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-endomísio. Se a sorologia for positiva, faz-se necessária biópsia duodenal para confirmação diagnóstica.

É importante salientar que o diagnóstico da doença celíaca, até o momento, depende da observação das alterações histológicas, mas a biópsia é um método invasivo e de custo elevado, tornando-se inadequado para a investigação inicial. Além disso, o amplo espectro da doença celíaca e as manifestações clínicas não específicas dificultam a identificação dos pacientes que precisam ser submetidos à biópsia. Nos últimos anos, têm-se buscado outros métodos de diagnóstico com boa sensibilidade e especificidade para triagem e diagnóstico de celíacos. (HILL et al., 2005).

Devido à ignorância da grande variedade de sinais e sintomas que podem apresentar clinicamente, o diagnóstico é subestimado (ALLUÉ, 2008).

Por se assemelhar a outras afecções causadas pelo glúten e pelo trigo, a DC pode ser confundida com alergia ou sensibilidade (Tabela 5).

Tabela 5 - Sinais e sintomas de transtornos relacionados ao glúten / trigo.

SINTOMAS GASTROINTESTINAL		
NÃO CELÍACO SENSÍVEL AO GLÚTEN	DOENÇA CELÍACA	ALERGIA AO TRIGO
Dor abdominal	Dor abdominal	Dor abdominal
Inchaço	Diarreia	Cólicas abdominais
Náusea	Prisão de ventre	Vômito
Diarreia	Perda de peso	Diarreia
Prisão de ventre	Vômito	Náusea
	Fezes pálidas com mau cheiro e gordurosas	
SINTOMAS NÃO GASTROINTESTINAIS		

Dor de cabeça	Falta de ferro inexplicada	Tonturas
Fadiga	anemia	Dificuldade ao respirar,
"Mente nebulosa" Dores articulares e musculares	Dor de cabeça	Inchaço,
Dormência nas mãos e pés.	Fadiga	prurido,
Depressão	Dores nos ossos ou articulações	irritação da boca ou da garganta
Eczema e / ou erupção cutânea	Nevoeiro do cérebro	Eczema
	Formigamento ou dormência em mãos e pés	Urticária
	Ataxia	Asma
	Dermatite herpetiforme	Rinite
	Osteoporose ou perda óssea	Comichão
	Depressão	Angioedema
	Ansiedade	Anafilaxia
	Convulsões	Dor de cabeça
	Períodos menstruais perdidos	
	Infertilidade ou aborto espontâneo recorrente	
	Defeitos do esmalte dental	
	Estomatite aftosa	

Adaptado de Capili, (2014).

A DC apresenta um quadro clínico muito complexo e multiforme (Tabela 6), porém tem muitas enfermidades com alterações na mucosa similares as da DC (BAI et al., 2013)

Tabela 6 - Afecções com alterações da mucosa semelhantes às da DC.

#### AFECÇÕES COM SINTOMAS SEMELHANTES A DC

- Espru tropical
- Enteropatia HIV
- Estados de imunodeficiência combinada
- Os danos da radiação
- Quimioterapia recente
- Vs. Doença do enxerto hospedeiro
- Isquemia crônica
- A giardíase
- Doença de Crohn
- Gastroenterite eosinofílica
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- \* Enteropatia autoimune
- \* Linfoma de células T associada com enteropatia
- \* Sprue refratário
- \* Sprue colágeno

\*As últimas quatro enfermidades estão provavelmente relacionadas à DC.

Fonte: Bai et al., (2013).

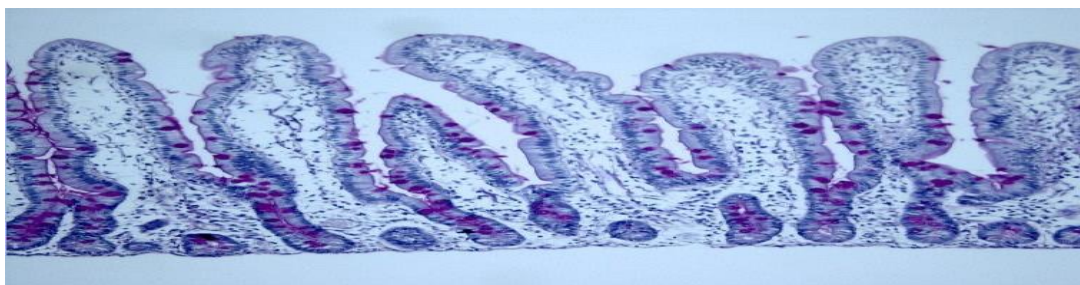
O estudo analítico dos pacientes celíacos deve incluir um hemograma completo, e um estudo de coagulação pode ter várias alterações, juntamente com uma completa determinação bioquímica incluindo ferro, índice de saturação de transferrina e níveis de ferritina sérica, além de alguns testes da função hepática completa. Entre os marcadores sorológicos, a única realizada, é a medição de níveis TGT circulando pela técnica de Elisa, uma vez que os anticorpos antigliadina são completamente abandonados no momento, por uma baixa sensibilidade e anticorpos de especificidade e anti-endomísio são muito complicados e não acrescentam nada à tTG quando se usam o mesmo substrato (RODRIGUE, 2010).

Acrescenta BAI (2013), a DC aparece quase exclusivamente em pacientes que expressam moléculas MHC classe II HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Os achados chave para o diagnóstico incluem:

- Alterações histológicas achadas na biópsia intestinal, caracterizadas por hiperplasia de criptas, linfocitose intraepitelial, e destruição do revestimento epitelial superficial;
- Evidência de que a enteropatia do intestino delgado depende do glúten, a saber, anticorpos positivos específicos da doença celíaca e/ou melhora clínica e/ou histológica em resposta a uma dieta sem glúten.
- Os testes sorológicos podem:
- Confirmar a doença celíaca em pacientes com enteropatia característica demonstrada
- Pesquisar as pessoas em situação de risco
- Identificar os pacientes para os quais a biópsia poderia ser justificada
- Estudar os pacientes com maior risco de apresentar essa doença.

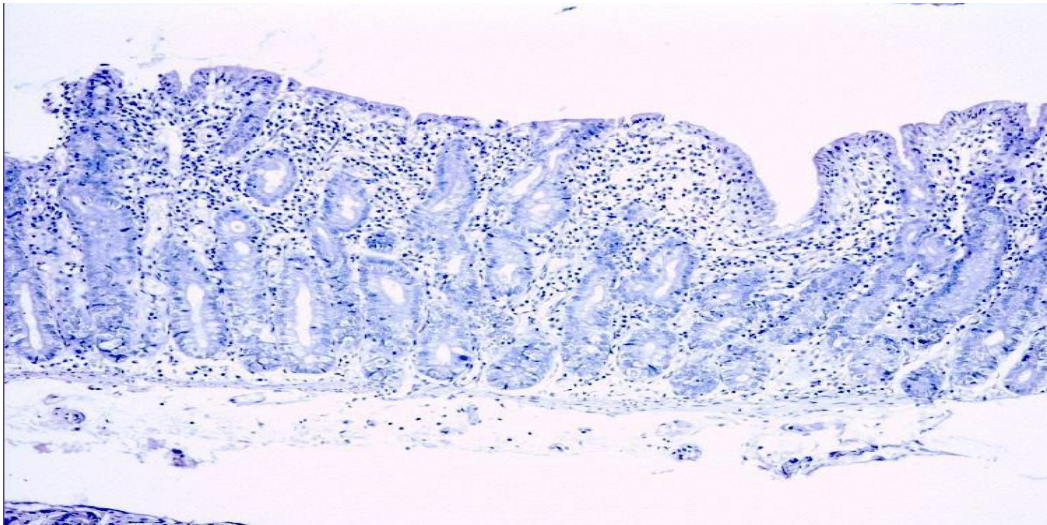
A presença de autoanticorpos dirigidos contra a transglutaminase-2 (TG-2) sugere que a doença celíaca tem um componente autoimune. O diagnóstico se baseia na histopatologia da mucosa intestinal (Figuras 10 e 11). Os marcadores serológicos: anticorpos antigliadina (AGA), anti-endomísio (EMA) e anti-transglutaminase tissular (tTGA) tem sido utilizado para selecionar quais os indivíduos devem fazer uma biópsia intestinal (SÁNCHEZ-VENTURA, 2007).

Figura 10 - Histologia de biópsia intestinal considerada sem alterações.



Fonte: Bahia, (2006).

Figura 11 - Histologia de biópsia com diagnóstico de DC.



Fonte: Bahia, (2006).

Biópsia intestinal (Figura 10) mostrando relação maior que 2,5 para 1 entre as vilosidades e as criptas, orla em escova contínua, sem aumento da celularidade da lâmina própria e número de linfócitos intraepiteliais considerado normal (menor que 30 por 100 enterócitos) (BAHIA, 2006). Biópsia mostrando vestígios de vilosidades com inversão da relação vilosidade/cripta, epitélio intestinal cuboidal e basofílico, grande número de linfócitos intraepiteliais e aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria à custa de linfócitos e plasmócitos (Figura 11) (BAHIA, 2006).

O dano jejunal típico associado com doença celíaca ativa, mostrando atrofia das vilosidades, a hipertrofia das criptas e aumento da contagem de linfócitos intraepiteliais, foi descrita pela primeira vez em 1957 por John Paulley no Reino Unido (CATASSI, FASANO, 2010).

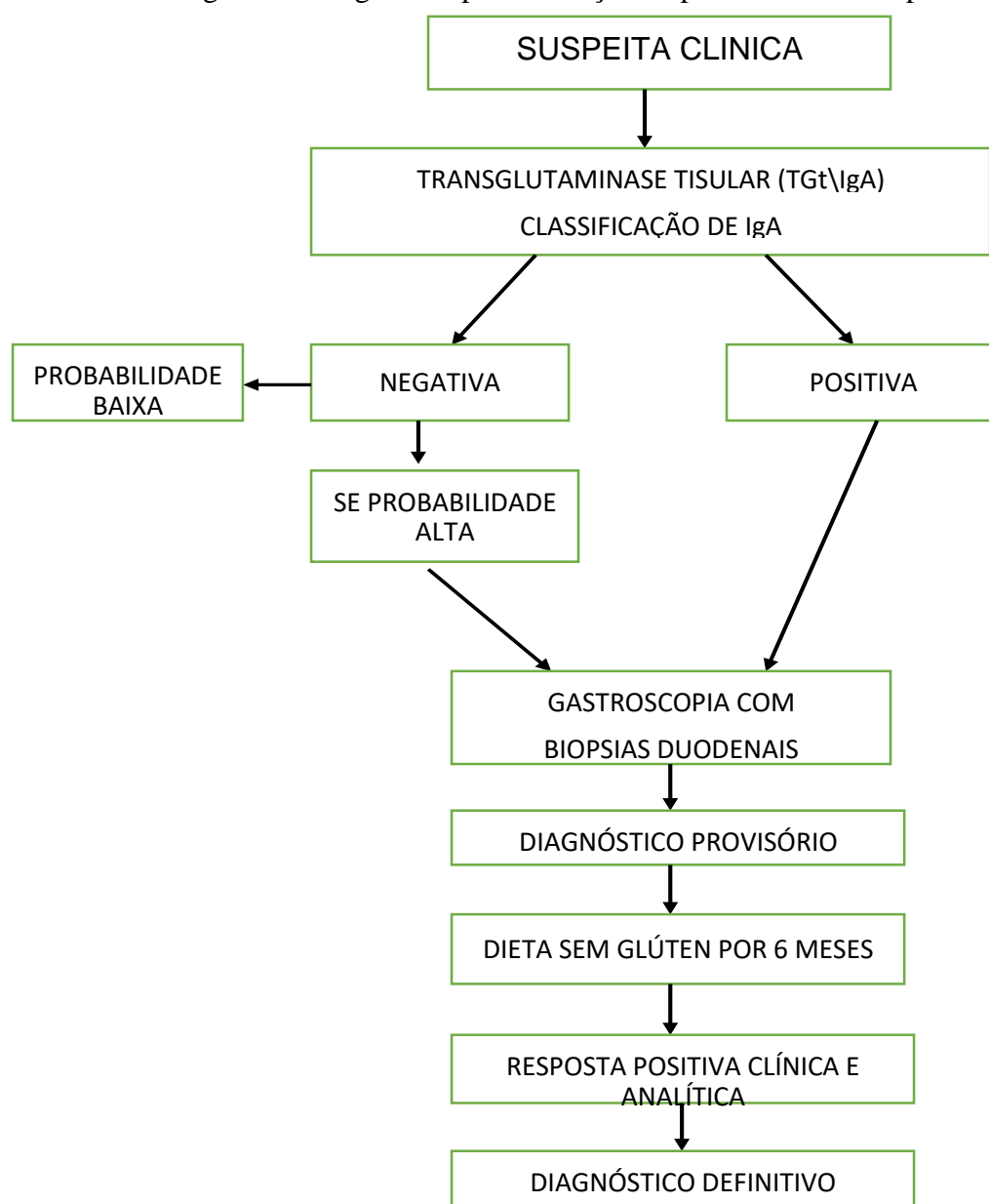
Para diagnóstico definitivo da DC é necessária a realização de endoscopia digestiva alta, com biópsia de intestino delgado, para exame histopatológico do material biopsiado. E na evidência de sintomas ou sinais das formas clássicas e atípicas da DC (Figura 12) e para indivíduos de risco, que são aqueles parentes de primeiro grau de pacientes com DC, pode-se utilizar para diagnóstico a dosagem do anticorpo anti-transglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA) (BRASIL, 2008).

Crianças e adolescentes após o diagnóstico precisam passar por um processo de adaptação à doença, o qual envolve a compreensão do que significa ter a doença celíaca, como especificada nas subcategorias: não sabendo o que era a doença celíaca no início, entendendo a doença celíaca, acostumando-se com a doença celíaca e vivendo a experiência



de pedir algo com glúten sem saber.(BRANCAGLIONI, 2016). Porém, com o passar do tempo e auxílio dos profissionais de saúde, as crianças e adolescentes começaram a entender a doença celíaca e a acostumarem-se com a dieta. Percebe-se que o sofrimento e a dificuldade nas atividades cotidianas são atenuados quando os participantes têm acesso às versões sem glúten dos alimentos aos quais estavam habituados. Assim, este momento é significado como um período em que os participantes percebem as novas opções de escolha que surgem devido à possibilidade de consumirem as versões sem glúten dos alimentos a que estavam habituados, o que foi relatado como um caminho que foi aberto (BRANCAGLIONI, 2016).

Figura 12 - Algoritmo para evolução de pacientes com suspeita de DC.



Fonte: Adaptado de Rodrigues, 2010)

### 3.5.1. História dos Marcadores Sorológicos da DC

Já em 1975, evidências sugeriam que haveria, na mucosa intestinal, uma resposta humoral e uma resposta celular contra a gliadina, um dos fragmentos do glúten gerado por sua proteólise no trato gastrointestinal, e também contra outros antígenos que até então eram desconhecidos (FERGUSON, KINGSTONE, 1996).

Em 1997, Dieterich *et al.*, demonstraram que a enzima transglutaminase era na realidade o principal autoantígeno da DC, revolucionando o conhecimento acerca da patogenia da doença e permitindo o desenvolvimento da técnica sorológica que permitia identificar anticorpos contra essa enzima. Atualmente a detecção de anticorpos anti-tTG transglutaminase pelo método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) é um dos principais testes utilizados no auxílio do diagnóstico de DC, tendo em vista a sua grande sensibilidade e por se tratar de teste de fácil execução e quantitativo (BAO, GREEN, BHAGAT, 2012).

Entretanto em 1997, baseado na existência de anticorpos IgA anti-endomísio (IgA-EMA) em pacientes celíacos, um grupo de pesquisadores conseguiu isolar a enzima transglutaminase (tTG) como sendo o principal, ou possivelmente o único autoantígeno presente no endomísio (tecido conectivo que reveste as fibras da musculatura lisa) e que é reconhecido por anticorpos IgA presentes no soro sanguíneo de celíacos (DIETERICH *et al.*, 1997). A DC está associada com uma resposta imunológica mediada pelas imunoglobulinas de classe A (IgA) e/ou imunoglobulina de classe G (IgG) contra fragmentos proteicos do glúten (proteína abundante no trigo), e contra fragmentos de outras proteínas similares ao glúten, encontradas em cereais filogeneticamente próximos ao trigo (centeio e cevada) (GREEN, CELLIER, 2007).

Assim, foi descoberto que a DC afeta aproximadamente 1% da população mundial, sendo aparentemente mais afetados indivíduos de descendência caucasiana (VAN HEEL, WEST, 2006).

Os testes sorológicos atualmente disponíveis são, por ordem de surgimento, os anticorpos anti-reticulina (ARA), antigliadina (AGA), anticorpo anti-endomísio (AAE) e anti-transglutaminase (anti-tTG guinea pig e anti-tTG humana).

O desenvolvimento de testes sorológicos mais sensíveis e específicos, inicialmente com destaque para o anticorpo anti-endomísio (EmA-IgA), foi um marco na história da doença. A introdução de triagens sorológicas trouxe à tona a prevalência elevada da DC nas mais diversas populações e do elevado número de indivíduos assintomáticos.

A descoberta de sorologias sensíveis e específicas Marcadores da doença tem contribuído significativamente para diagnóstico eficiente e acompanhamento dos pacientes. No entanto, a DC ainda é subdiagnosticada em muitos países e ainda estão longe de obter uma compreensão clara de muitos aspectos de seu mecanismo patogênico (BRIANI, 2008).

A WGO (2016), propõe as cascatas de diagnóstico e tratamento, onde as diretrizes devem fornecer uma abordagem sensível e sensível ao recurso. Uma abordagem global padronizada que exija que a epidemiologia e o cenário clínico sejam comparáveis em todas as partes do mundo, com todas as gamas de testes diagnósticos e opções de tratamento médico também disponíveis em geral. Desta forma com estas diretrizes aplicadas em todo o mundo, facilitaria o diagnóstico da DC.

A detecção de anticorpos como auxiliar diagnóstico veio reforçar tais modificações (tabela 7). O anticorpo anti-reticulina no soro dos pacientes foi o primeiro a ser descrito e é determinado por imunofluorescência. A seguir, foi introduzido o anticorpo antigliadina que, embora também não apresente especificidade ideal, tem as vantagens, com relação ao anterior, de ser realizado por técnica de ELISA e poder detectar IgG, o que é útil em pacientes com déficit de IgA.

Atualmente, a determinação de anticorpos anti-transglutaminase (técnica de ELISA) e o anticorpo anti-endomísio (imunofluorescência) são os mais utilizados, pois apresentam alta sensibilidade e especificidade (GALVÃO, 2004).

Montañes e Páez, (2011) realizaram um teste rápido para rastreio simples e bem aceito para detectar DC através da saliva, determinando anticorpos antitransglutaminase tecidual.

Tabela 7–Anticorpos séricos e suas sensibilidades e especificidades.

EFICÁCIA DOS ANTICORPOS SÉRICOS		
Anticorpos	Sensibilidade (%) variação	Especificidade (%) variação
AGA-IgA	85% (57-100)	90% (47-94)
AGA- IgG	85% (42-100)	80% (50-94)
EMA	95% (86-100)	99% (97-100)
TTG-IgA	98% (78-100)	98% (90-100)
TTG- IgG	70% (45-95)	95%(94-100)
AGA-Deam-IgA	88% (74-100)	95% (90-99)
AGA-Deam-IgG	80% (63-100)	98% (90-99)

AGA: Anticorpo Antigliadina; AGA-Deam: Antigliadina Deamidada; EMA: Anti-endomísio; TTG: Transglutaminase; IgA: Imunoglobulina A; IgG: Imunoglobulina G; HLA: Human leukocyte antigen/Antígeno leucocitário humano.

Fonte: WIESER, Herbert; KOEHLER, Peter; KONITZER, Katharina. 2014. Adaptado de Bastos, 2016.

### 3.6. Terapêutica

Atualmente houve recentes avanços na pesquisa de alternativas ao tratamento para DC no contexto de sua fisiopatologia, propondo alternativas que envolvem desde a produção de cereais não tóxicos a bloqueadores do HLA DQ<sub>2</sub> ou DQ<sub>8</sub> (PLUGIS; KHOSLA, 2015).

Para Fasano (2001), o tratamento para a DC é basicamente dietético e consiste na exclusão completa de todos os alimentos que contenham glúten da dieta do paciente durante toda a vida. A exclusão do glúten não cura a DC, mas a mantém em remissão clínica, sorológica e histológica.

A melhora dos sintomas inicia a partir de duas semanas, a modificação dos marcadores sorológicos pode ocorrer em até 6 a 12 meses e a recuperação das vilosidades intestinais em torno de dois anos. A adesão à dieta sem glúten, além de promover a remissão dos sintomas gastrointestinais, leva à normalização do crescimento e desenvolvimento da criança (BASTOS, 2016).

Atualmente em desenvolvimento a vacina Nexvax2, que atua através da dessensibilização de três peptídeos imunogênicos do trigo, centeio e cevada, como uma forma de imunoterapia. Esse novo tratamento vem sendo proposto como um futuro agente profilático com a função de restaurar a tolerância ao glúten nos pacientes. Tendo concluído um programa de desenvolvimento pré-clínico com Nexvax2<sup>®</sup> fabricados de acordo com as normas GMPc, procurou-se testar se o Nexvax2<sup>®</sup> foi seguro, tolerado e imunogênico em voluntários HLA DQ<sub>2</sub> + com doença celíaca após uma dieta sem glúten rigorosa (BROWN et al., 2011).

A administração oral de enzimas específicas é outra forma de tratamento recentemente proposto. Essas enzimas podem degradar peptídeos do glúten (PINIER et al., 2010).

Como os tratamentos com vacina e enzimas ainda estão em fase experimental, a exclusão do glúten da dieta deve ser realizada tanto por pacientes sintomáticos quanto por assintomáticos, para melhorar a qualidade de vida e reduzir os riscos futuros de morbidade e mortalidade (ANDREOLI, 2013; SDEPANIAN, 1999).

A dieta isenta de glúten deve satisfazer as necessidades nutricionais do paciente com DC, proporcionando nutrição adequada por atender as necessidades de energia, de macronutrientes, de minerais e de oligoelementos (EGASHIRA, 1986).

Se a dieta é estritamente cumprida, por pelo menos dez anos, o risco de doenças neoplásicas e provavelmente doenças autoimunes é semelhante à da população geral (ALLUÉ, 1999).

No entanto, é quase impossível manter uma dieta com um teor de glúten de zero porque o glúten é muito contaminado com outros alimentos. Glúten "escondido" (utilizado como um material de enchimento de proteína) pode ser encontrado em produtos disponíveis comercialmente, tais como salsichas, sopas, molhos de soja, e sorvetes. Mesmo produtos dirigidos especificamente para o tratamento dietético de DC pode conter pequenas quantidades de proteínas de glúten, ou por causa da contaminação cruzada de cereais originalmente sem glúten durante a sua moagem, armazenamento e manipulação ou devido à presença de amido de trigo como o principal ingrediente (CATASSI, 2007).

Outro fator importante a considerar, é que a obediência à dieta totalmente livre de trigo, centeio, cevada, malte e aveia não constitui prática de fácil exequibilidade. Para a Associação Brasileira de Celíacos (2004), os celíacos podem transgredir a dieta por vários motivos: falta de orientação sobre a doença e suas complicações; descrença na quantidade de cereais proibidos; dificuldades financeiras, pois os alimentos permitidos são de custo mais elevado; dificuldade de modificar hábitos alimentares, falta de habilidade culinária para preparar alimentos substitutivos; forte pressão da propaganda dos produtos industrializados, que contêm glúten; rótulos, embalagens ou bulas que nem sempre contêm a correta ou clara composição dos ingredientes. ACELBRA, (2004).

Sabe-se que há diferentes modalidades de introdução do trigo na alimentação humana, principalmente relacionadas a aspectos culturais: o tempo de aleitamento materno exclusivo, a idade na qual as diferentes farinhas são introduzidas na alimentação das crianças e, fator da maior importância, as diversas variedades existentes de trigo. Além disso, há muitos países onde os rótulos não são confiáveis e, por isso, muitas comidas contêm glúten sem que o consumidor possa saber. Essas circunstâncias têm enorme influência nos dados epidemiológicos e nas características clínicas manifestas da DC. No entanto, o tempo da introdução do glúten não é um risco independente de fator de desenvolvimento de DC até os 5 anos de idade, nem em um nível geral nem numa comparação a nível de país (ARONSSON,2015).

Na década de 1960, havia enorme tendência de introduzir cereais precocemente na alimentação infantil para prevenir a deficiência de ferro e a anemia. Em consequência, rapidamente se verificou um aumento acentuado de novos casos doença celíaca e parecia

haver também relação da doença com o tipo de aleitamento, o que influenciaria a idade de apresentação dessa doença (DIAS, 2016).

Especulam que o risco aumentado de DC entre crianças suecas comparadas com crianças de outros países pode ser causada por uma maior ingestão de cereais contendo glúten no momento do desmame, embora esta suposição precisa ser explorada em estudos futuros.

Estima-se hoje que a doença celíaca já alcançou 5% da população americana, como já citado anteriormente. Há uma década este percentual era de 1%, com o crescente consumo em todo o mundo de cereais que contém glúten e principalmente o trigo, é de se esperar que continue a aumentar os índices da DC e outras enfermidades desencadeadas por este cereal.

Casselas et al., (2008), enfatiza que a natureza crônica da doença, com as limitações impostas pela necessidade de se seguir uma dieta restritiva por toda a vida, de visitas frequentes a médicos e a outros profissionais de saúde, bem como o risco de complicações decorrentes da DC, significam que a doença pode ter um considerável impacto negativo sobre a qualidade de vida do celíaco.

### 3.7. Alimentos Aptos para Celíacos

A dieta ocidental inclui muitos itens alimentícios à base de trigo. A adesão e a obediência à dieta isenta de glúten requerem autodeterminação do celíaco e de seus familiares (ARAÚJO, 2010). A adesão terapêutica refere-se ao grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa e as prescrições da equipe de saúde. Porém um terço dos celíacos não seguem a dieta corretamente. Estudo realizado com os membros cadastrados na Associação de Celíacos do Brasil (ACELBRA, 2004) mostrou que, dentre os 91,4% participantes da pesquisa, 69,4% aderiram à dieta isenta de glúten, estando de acordo com os dados apresentados na literatura: 65,0% e 70,0%<sup>2</sup> (ARAÚJO, 2010).

Alguns alimentos (cereais) são isentos das toxinas existentes no glúten e devem ser inseridos na dieta dos celíacos, tais como: milho, arroz, aveia e alguns pseudocereais.

Pseudocereais como amaranto e quinoa são alimentos que podem ser utilizados como alternativas para elaboração de massas. Os estudos realizados nessa área demonstraram que ambos os pseudocereais podem ser utilizados como alternativa na preparação de alguns alimentos. Apresentam interessantes características estruturais para a elaboração de massas com boa palatabilidade e sua importância como alternativa aos produtos contendo a proteína, estes referidos pseudocereais, pelo seu alto valor nutricional também são de utilização interessante para pacientes não celíacos (GONÇALVES, ALMEIDA, 2009).

Outra alternativa vem sendo desenvolvida pelo Instituto para Agricultura Sustentável (IAS) que realizou um estudo para remover proteínas do glúten de trigo tóxico e obter uma variedade adequada para todos (MORATÓ, 2010).

Os pesquisadores do IAS passaram vários anos estudando o comportamento destas proteínas. O objetivo é desenvolver grãos sem gliadina de trigo ou de glutenina, proteínas que formam o glúten. Estudos anteriores demonstraram que a gliadina, especialmente alfa e gama gliadina, desempenhou um papel importante na resposta alérgica dos consumidores intolerantes (MORATÓ, 2010).

O resultado é um trigo com menos destas proteínas, mas as suas propriedades nutritivas (e a sua textura, aroma e sabor) são semelhantes aos de trigo tradicional. O trigo modificado compensa o déficit de gliadina aumentando o seu conteúdo de outras proteínas presentes nos grãos, não relacionados à intolerância ao glúten e rico em lisina, um aminoácido essencial que ele não forma, devem ser incluídos na dieta (BARRO, 2014)

A aveia também tem se mostrado como um cereal favorável a dieta dos celíacos, só deve-se ter cuidado quanto à origem da moagem, pois pode haver contaminação cruzada.

### 3.8. Medicamentos não Indicados para Celíacos Devido ao Glúten

Alguns medicamentos contêm glúten (Tabela 8) em sua composição, portanto faz-se necessária a observação nos rótulos dos medicamentos, pois os celíacos não toleram traços mínimos desta prolamina (SDEPANIAN, 2001).

O glúten pode estar presente como excipiente nas cápsulas, comprimidos e suspensões orais de medicamentos. Este fato pode limitar a plena obediência à dieta sem glúten quando o paciente com DC tiver a necessidade de utilizar algum medicamento dentre as múltiplas categorias medicamentosas existentes no mercado farmacêutico (SDEPANIAN, 2001).

O paciente com DC pode vir a utilizar algum medicamento, devido a um problema agudo - como, por exemplo, infecção e contusões - ou crônico - como hipertensão arterial. Por esta razão, o médico deve saber se os medicamentos prescritos apresentam ou não glúten em sua composição, uma vez que no tratamento da DC o consumo de glúten deve ser totalmente evitado (SDEPANIAN, 2001).

Tabela 8 – Status do glúten na medicação avaliada

Drug (Manufacturer)	Strength and Formulation	Date of Last Contact (mm/dd/yyyy)	Gluten Status <sup>a</sup>
Acetaminophen (McNeil) <sup>12</sup>	325-mg tablet	10/16/2013	Possibly contains gluten <sup>13</sup>
Acetaminophen (McNeil) <sup>14</sup>	500-mg caplet	10/16/2013	Possibly contains gluten <sup>13</sup>
Acyclovir (Teva) <sup>15</sup>	200-mg capsule	7/24/2013	Possibly contains gluten <sup>16</sup>
Acyclovir (Teva) <sup>15</sup>	400-mg tablet	7/24/2013	Possibly contains gluten <sup>16</sup>
Allopurinol (Watson) <sup>17</sup>	300-mg tablet	7/17/2013	Possibly contains gluten <sup>18</sup>
Allopurinol (Mylan) <sup>19</sup>	300-mg tablet	7/17/2013	Gluten free <sup>20</sup>
Amino acid solution (B. Braun) <sup>21</sup>	10% and 15% injections	11/18/2013	Gluten free <sup>22</sup>
Amlodipine (Teva) <sup>23</sup>	5-mg tablet	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>24</sup>
Amlodipine (American Health) <sup>25</sup>	5-mg tablet	7/23/2013	Gluten free <sup>26</sup>
Amoxicillin (Sandoz) <sup>27</sup>	400-mg/5 mL suspension	1/7/2013	Possibly contains gluten <sup>28</sup>
Amoxicillin/clavulanate (Sandoz) <sup>29</sup>	500- and 875-mg tablets	11/19/2013	Possibly contains gluten <sup>30</sup>
Apixaban (Bristol-Meyers Squibb) <sup>31</sup>	2.5- and 5-mg tablets	10/17/2013	Possibly contains gluten <sup>32</sup>
Aripiprazole (Otsuka) <sup>33</sup>	2-, 5-, 10-, 15-, 20-, and 30-mg tablets	10/28/2013	Possibly contains gluten <sup>34</sup>
Aspirin (A&Z Pharmaceutical) <sup>35</sup>	81-mg chewable tablet	5/15/2013	Gluten free <sup>36</sup>
Atazanavir (Bristol-Meyers Squibb) <sup>37</sup>	150-, 200-, and 300-mg capsules	10/30/2013	Possibly contains gluten <sup>38</sup>
Azacitadine (Celgene) <sup>39</sup>	100-mg injection	12/20/2013	Gluten free <sup>40</sup>
Barium sulfate contrast dye (EZ EM Canada) <sup>41</sup>	9.5 g in 23.5-g suspension	11/5/2013	Gluten free <sup>42</sup>
Butalbital/acetaminophen/caffeine (Qualitest) <sup>43</sup>	325-mg/50-mg/40-mg tablet	8/16/2013	Possibly contains gluten <sup>44</sup>
Celecoxib (Pfizer) <sup>45</sup>	50-, 100-, 200-, and 400-mg capsules	10/29/2013	Possibly contains gluten <sup>46</sup>
Cephalexin (Teva) <sup>47</sup>	500-mg capsule	11/18/2013	Possibly contains gluten <sup>48</sup>
Ciprofloxacin (Watson) <sup>49</sup>	250- and 500-mg tablets	11/18/2013	Possibly contains gluten <sup>50</sup>
Clindamycin (Watson) <sup>51</sup>	150-mg capsule	11/19/2013	Possibly contains gluten <sup>52</sup>
Dabigatran (Boehringer Ingelheim) <sup>53</sup>	75- and 150-mg capsules	10/17/2013	Possibly contains gluten <sup>54</sup>
Darunavir (Janssen) <sup>55</sup>	75-, 150-, 400-, 600-, and 800-mg tablets	10/29/2013	Possibly contains gluten <sup>56</sup>
Darunavir (Janssen) <sup>55</sup>	100-mg/mL suspension	10/29/2013	Possibly contains gluten <sup>56</sup>
Dextran/hydroxypropyl methylcellulose (Alcon) <sup>57</sup>	0.1%/0.3% ophthalmic solution	8/12/2013	Possibly contains gluten <sup>58</sup>
Dextrose solution (Hospira) <sup>59</sup>	5% injection	7/18/2013	Gluten free <sup>60</sup>
Diphenhydramine (Major) <sup>61</sup>	25- and 50-mg tablets	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>62</sup>
Diphenhydramine (Qualitest) <sup>63</sup>	12.5-mg/5-mL liquid	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>64</sup>
Diphenoxylate/atropine (Greenstone) <sup>65</sup>	2.5-mg/0.025-mg tablet	8/1/2013	Possibly contains gluten <sup>66</sup>
Diphenoxylate/atropine (Mylan) <sup>67</sup>	2.5-mg/0.025-mg tablet	8/1/2013	Gluten free <sup>68</sup>
Doxycycline hyclate (Mylan) <sup>69</sup>	100-mg tablet	11/15/2013	Gluten free <sup>70</sup>
Emtricitabine/tenofovir (Gilead) <sup>71</sup>	200-mg/300-mg tablet	10/18/2013	Possibly contains gluten <sup>72</sup>
Endure handsoap (Ecolab) <sup>73</sup>	Not applicable	7/18/2013	Gluten free <sup>73</sup>
Ethinyl estradiol/levonorgestrel (Watson) <sup>74</sup>	0.03-mg/0.15-mg tablet	2/21/2012	Possibly contains gluten <sup>75</sup>
Ethinyl estradiol/norethindrone (Watson) <sup>76</sup>	0.035-mg/1-mg tablet	2/21/2012	Possibly contains gluten <sup>77</sup>
Ethinyl estradiol/norgestimate (Janssen) <sup>78</sup>	Varies	2/21/2012	Possibly contains gluten <sup>79</sup>
Ethinyl estradiol/norgestimate (Watson) <sup>80</sup>	Varies	2/21/2012	Possibly contains gluten <sup>81</sup>
Ethinyl estradiol/norgestrel (Watson) <sup>82</sup>	0.03-mg/0.3-mg tablet	2/21/2012	Possibly contains gluten <sup>83</sup>
Etravirine (Janssen) <sup>84</sup>	25-, 100-, and 200-mg tablets	11/1/2013	Possibly contains gluten <sup>85</sup>
Fluconazole (Teva) <sup>86</sup>	400-mg tablet	7/24/2013	Possibly contains gluten <sup>87</sup>
Hydrocortisone cream (Fougera) <sup>88</sup>	0.5% cream	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>89</sup>
Hydrocortisone cream (Wyeth) <sup>90</sup>	1% cream	8/1/2013	Possibly contains gluten <sup>91</sup>



Continuação da Tabela 8

Drug (Manufacturer)	Strength and Formulation	Date of Last Contact (mm/dd/yyyy)	Gluten Status <sup>a</sup>
Hydrocortisone sodium succinate (Pfizer) <sup>92</sup>	100-mg injection	9/23/2013	Possibly contains gluten <sup>93</sup>
Intravenous immune globulin (CSL Behring) <sup>94</sup>	3-, 6-, and 12-g injections	8/12/2013	Possibly contains gluten <sup>95</sup>
Levocetirizine (Dr. Reddy's) <sup>96</sup>	5-mg tablet	12/9/2011	Gluten free <sup>97</sup>
Levofloxacin (Lupin) <sup>98</sup>	250- and 500-mg tablets	11/18/2013	Possibly contains gluten <sup>99</sup>
Linezolid (Pfizer) <sup>100</sup>	600-mg tablet	11/4/2013	Possibly contains gluten <sup>101</sup>
Linezolid (Pfizer) <sup>100</sup>	100-mg/5-mL suspension	11/4/2013	Gluten free <sup>101</sup>
Lipid emulsion (Fresenius kabi) <sup>102</sup>	10%, 20%, and 30% injections	11/18/2013	Gluten free <sup>103</sup>
Loperamide (Mylan) <sup>104</sup>	2-mg capsule	7/30/2013	Gluten free <sup>105</sup>
Lopinavir/ritonavir (AbbVie) <sup>106</sup>	100-mg/25-mg and 200-mg/50-mg tablets	10/23/2013	Possibly contains gluten <sup>107</sup>
Lopinavir/ritonavir (AbbVie) <sup>106</sup>	80-mg/20-mg/mL solution	10/23/2013	Possibly contains gluten <sup>107</sup>
Losartan (Mylan) <sup>108</sup>	25- and 50-mg tablets	2/12/2014	Gluten free <sup>109</sup>
Magnesium oxide (McKesson Packaging) <sup>110</sup>	400-mg tablet	9/26/2013	Gluten free <sup>110</sup>
Magnesium trisilicylate (Silarx) <sup>111</sup>	500-mg solution	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>112</sup>
Maraviroc (ViiV Healthcare) <sup>113</sup>	150- and 300-mg tablets	10/31/2013	Possibly contains gluten <sup>114</sup>
Menthol/camphor (Geritrex) <sup>115</sup>	0.5%/0.5% lotion	7/30/2013	Gluten free <sup>116</sup>
Metaxalone (Amneal) <sup>117</sup>	800-mg tablet	5/8/2014	Gluten free <sup>118</sup>
Morphine (Hospira) <sup>119</sup>	2- and 4-mg injections	11/5/2013	Gluten free <sup>120</sup>
Multivitamin with fluoride (Qualitest) <sup>121</sup>	0.25-, 0.5-, and 1.0-mg chewable tablets	3/3/2014	Possibly contains gluten <sup>122</sup>
Nebivolol (Forest) <sup>123</sup>	2.5-, 5-, 10-, and 20-mg tablets	5/15/2014	Contains gluten <sup>124</sup>
Nimodipine (Arbor) <sup>125</sup>	3-mg/mL solution	10/16/2013	Possibly contains gluten <sup>126</sup>
Oxycodone immediate release (Actavis) <sup>127</sup>	15- and 30-mg tablets	11/4/2013	Possibly contains gluten <sup>128</sup>
Pantoprazole (Dr. Reddy's) <sup>129</sup>	20- and 40-mg tablets	7/17/2013	Possibly contains gluten <sup>130</sup>
Pomalidomide (Celgene) <sup>131</sup>	1-, 2-, 3-, and 4-mg capsules	10/15/2013	Gluten free <sup>132</sup>
Potassium chloride (Upsher-Smith) <sup>133</sup>	20-meq tablet	7/18/2013	Possibly contains gluten <sup>134</sup>
Prochlorperazine (Mylan) <sup>135</sup>	5-mg tablet	7/23/2013	Gluten free <sup>136</sup>
Rabeprazole (Eisai) <sup>137</sup>	20-mg tablet	7/17/2013	Possibly contains gluten <sup>138</sup>
Ritonavir (AbbVie) <sup>139</sup>	100-mg tablet	10/28/2013	Possibly contains gluten <sup>140</sup>
Ritonavir (AbbVie) <sup>139</sup>	100-mg capsule	10/28/2013	Possibly contains gluten <sup>140</sup>
Ritonavir (AbbVie) <sup>139</sup>	80-mg/mL solution	10/28/2013	Possibly contains gluten <sup>140</sup>
Rivaroxaban (Janssen) <sup>141</sup>	10-, 15-, and 20-mg tablets	10/16/2013	Possibly contains gluten <sup>142</sup>
Rosuvastatin (AstraZeneca) <sup>143</sup>	5-, 10-, 20-, and 40-mg tablets	10/23/2013	Gluten free <sup>144</sup>
Salsalate (Amneal) <sup>145</sup>	500- and 750-mg tablets	11/1/2013	Gluten free <sup>146</sup>
Saquinavir (Genentech) <sup>147</sup>	200- and 500-mg capsules	10/25/2013	Possibly contains gluten <sup>148</sup>
Sitagliptin (Merck) <sup>149</sup>	25-, 50-, and 100-mg tablets	10/25/2013	Possibly contains gluten <sup>150</sup>
Sulfamethoxazole/trimethoprim DS (Amneal) <sup>151</sup>	800-mg/160-mg tablet	11/15/2013	Possibly contains gluten <sup>152</sup>
Telmisartan (Boehringer Ingelheim) <sup>153</sup>	20-, 40-, and 80-mg tablets	2/12/2014	Possibly contains gluten <sup>154</sup>
Tramadol (Amneal) <sup>155</sup>	50-mg tablet	7/23/2013	Contains gluten <sup>156</sup>
Tramadol (Mylan) <sup>157</sup>	50-mg tablet	7/23/2013	Possibly contains gluten <sup>158</sup>
Triazolam (Greenstone) <sup>159</sup>	0.125- and 0.25-mg tablets	10/9/2013	Possibly contains gluten <sup>160</sup>
Valsartan (Novartis) <sup>161</sup>	40-, 80-, 160-, and 320-mg tablets	10/30/2013	Possibly contains gluten <sup>162</sup>
Vancomycin (Baxter) <sup>163</sup>	1-g injection	11/4/2013	Possibly contains gluten <sup>164</sup>

<sup>a</sup>Status do glúten. Sem glúten, o folheto informativo não lista os ingredientes inativos com glúten, e o fabricante do glúten confirma que o produto está sem glúten através de teste, ou o fabricante confirma que os ingredientes estavam isentos de glúten e nenhum outro ingrediente contendo glúten foi utilizado no local de fabrico; contém glúten = lista bula de glúten contendo ingredientes inativos, o fabricante confirma os produtos contém glúten, ou o fabricante confirma a contaminação cruzada com ingredientes que contêm glúten; possivelmente contém glúten, a bula não lista os ingredientes inativos que contêm glúten, e o fabricante confirma ingredientes sem glúten, mas não pode falar de contaminação cruzada, ou o fabricante não tem informações sobre o status do glúten. Fonte: Adaptado de Cruz, (2015). Tradução do autor.

A Associação Argentina de celíacos tem uma lista de medicamentos aptos para celíacos com mais de mil itens, que pode ser acessada através do site: <http://www.celiaco.org.ar/>

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado que a doença celíaca é comum em todo o mundo, e sua prevalência tem aumentado significativamente ao longo dos últimos 20 anos. Houve um aumento substancial no número de novos casos de doença celíaca, em parte devido a melhores ferramentas de diagnóstico e triagem completa de indivíduos considerados de alto risco para o transtorno. A doença celíaca ainda representa um iceberg estatístico, com muito mais casos não diagnosticados do que diagnosticados (WGO, 2016).

Essa prevalência se dá com os avanços dos últimos anos na compreensão dos aspectos clínicos, epidemiológicos, genéticos e imunológicos da doença celíaca. Samsel, Seneff, (2013), propuseram que o glifosato, o ingrediente ativo no herbicida, *Roundup*, é o fator causal mais importante nesta epidemia, devido ao seu uso como dessecante nas culturas agrícolas, contaminando cereais, leguminosas, entre outras culturas. Verificaram em seus estudos que peixes submetidos ao glifosato, desenvolviam aspectos semelhantes aos da DC.

Pacientes com doença celíaca têm um risco aumentado de linfoma de non-Hodgkin, o que também tem sido implicado em exposição ao glifosato (SAMSEL; SENEFF, 2013).

Para Fasano (2003), no entanto, é de particular interesse a elevada prevalência de DC entre os indivíduos afetados por numerosas doenças, incluindo diabetes mellitus tipo 1, Anemia, artrite, osteoporose, infertilidade e Síndrome de Down, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais.

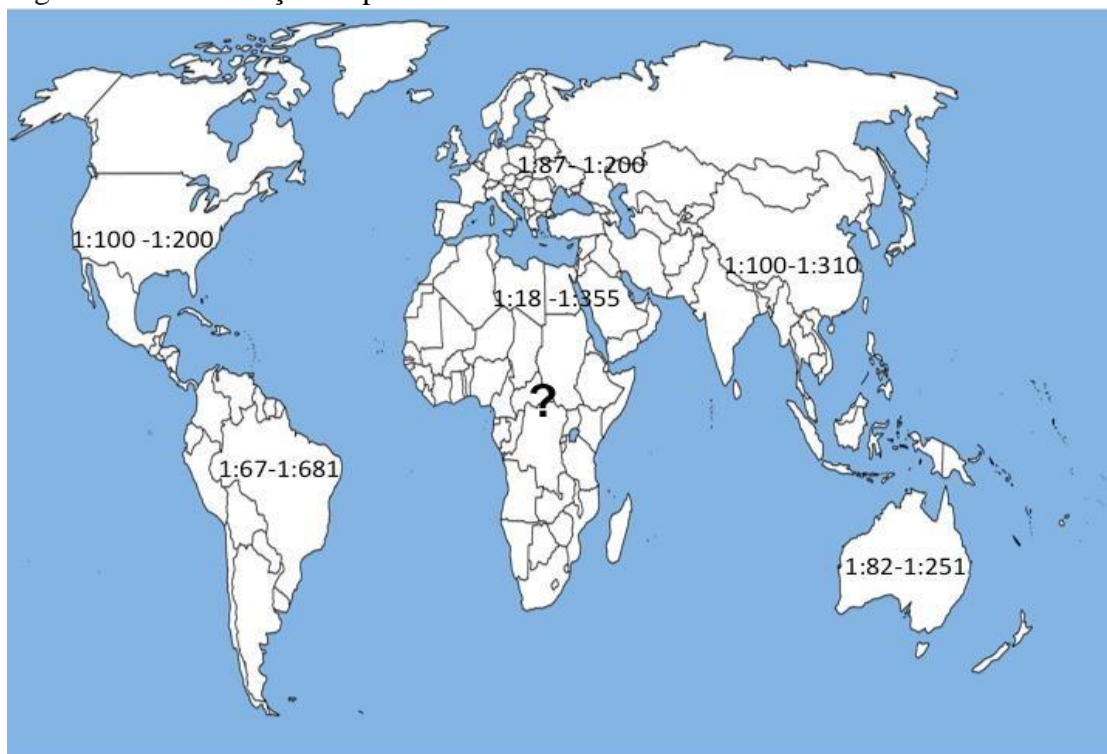
Verificou-se, no entanto, que a DC pode ser considerada como sendo um problema de saúde pública mundial, principalmente devido à alta prevalência, frequentemente associada à morbidade variável e não-específica e, em longo prazo, à probabilidade aumentada de aparecimento de complicações graves, principalmente osteoporose e doenças malignas do trato gastrointestinal.

Verificou-se também, que a prevalência do transtorno é globalmente de 1%, mas grandes variações entre os países foram mostradas segundo estudos de Fasano, Catassi (2001); WGO, (2016).

E observou-se que a maior prevalência da DC no mundo foi encontrada em crianças no oeste do Saara (5,6%), altos níveis de consanguinidade e alta frequência de alelos HLA-DQ2, assim como, uma rápida mudança nos hábitos alimentares dessa população, podem ser as razões para essa alta prevalência (Catassi *et al*, 1999).

A DC não está associada única e exclusivamente aos descendentes caucasianos, hoje é encontrada em todo o mundo como mostrado na figura 13.

Figura 13 - Distribuição da prevalência da DC ao redor do mundo.



Fonte: Almeida (2013), adaptada de Gujral *et al.*, 2012.

Verificou-se que os estudos de soro prevalência servem como estimativa da frequência da DC uma vez que a positividade sorológica guarda relação com a verdadeira prevalência da DC em grandes grupos populacionais. No Brasil, estudos realizados em Brasília, São Paulo e Ribeirão Preto utilizaram amostras de doadores de sangue e encontraram frequência variando entre 0,5 e 1%

Catassi e colaboradores (2014) consideram que mais estudos epidemiológicos são necessários para esclarecer o papel de fatores como alimentação infantil, quantidade de glúten ingerido e padrão dos genótipos predisponentes encontrados nas diferentes populações.

Notadamente observou-se que sua patogenicidade se dá através da interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos, (Figura 14). A DC é uma doença autoimune crônica do intestino delgado, ativada principalmente por peptídeos do glúten em indivíduos geneticamente predispostos. A ampla gama de possíveis sintomas varia consideravelmente entre indivíduos, inclusive no mesmo indivíduo em diferentes fases da doença, o que sobremaneira dificulta o diagnóstico (PRATESI, GANDOLFI, 2005).

Observou-se também que o fator externo para o seu desenvolvimento é o glúten, um complexo grupo de proteínas presentes no trigo, cevada, centeio e (raramente) aveia. Assim,

a doença resulta do desencadeamento de uma resposta imunológica humoral (células B) ou celular (células T) à presença do glúten (prolaminas e gluteninas)

Quanto à sintomatologia, foi verificado que é variável, o que dificulta o diagnóstico, podendo apresentar sintomas intra intestinais e extra intestinais, que varia desde diarreia crônica, distensão abdominal, cefaleias, problemas de má absorção, dermatite herpetiforme, anemia, abortos recorrentes, entre outros.

Observou-se que devido a semelhança da DC com outras enteropatias, como alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten, também causam equívocos, daí esta enfermidade ser conhecida como uma afecção com múltiplas faces.

Quanto aos fatores de risco, verificou-se que existem fatores ambientais, genéticos e imunológicos, porém o fator desencadeante é glúten através de suas prolaminas que ao contato com as estruturas entéricas produz uma reação imunomediada pelas células T.

Quanto ao fator ambiental, inclui o trigo/glúten, o aleitamento materno, a cultura alimentar, a condição econômica do indivíduo portador da DC.

O glúten é o resíduo da lavagem do trigo com a retirada do amido e dos componentes solúveis em água e é formado principalmente por proteínas (75-85%) e lipídeos (5-10%). As proteínas do glúten estão entre as cadeias mais complexas da natureza, pela grande variação e diferença de tamanho dos seus componentes, estas características estão relacionadas à variabilidade do genótipo, condições do plantio, germinação e processos tecnológicos.

É o único fator ambiental conhecido como desencadeador de resposta imunológica em pacientes com DC. Para Kagnoff, (2005); Rostom *et al.*, (2006) dentre os vários peptídeos formados após a digestão do glúten no trato gastrointestinal destaca-se a  $\alpha$ -gliadina, que é um peptídeo do glúten, com alto conteúdo de resíduos de prolina (P) e glutamina (Q) o que a torna resistente à digestão por enzimas gástricas, pancreáticas e enzimas das bordas em escova presente nas vilosidades intestinais.

Em seu livro barriga de trigo Davis William (2014) faz críticas as mudanças genéticas feitas no trigo desde sua origem sobre a questão da segurança para animais ou seres humanos. Ele afirma que com o trigo, da mesma forma, pressupôs-se que as alterações no teor de glúten e na estrutura dessa substância, modificações em outras enzimas e proteínas e em características que conferem às plantas suscetibilidade ou resistência a várias doenças, que tudo isso chegaria aos seres humanos sem nenhuma consequência.

World Gastroenterology Organization (2016) corrobora que o glúten é essencial para o desenvolvimento da doença celíaca e que o único tratamento para a doença celíaca, no momento, é uma dieta estritamente sem glúten para toda a vida.

Observou-se que o herbicida glifosato pode estar diretamente relacionado ao aumento na incidência da DC, devido ao seu uso indiscriminado nas culturas agrícolas, tanto para matar ervas daninhas, bem como dessecante das culturas de forma a facilitar a colheita homogênea. A relação entre o glifosato e a DC necessita de mais estudos.

Foi observado que o fator genético para DC se manifesta com a predisposição genética fortemente relacionada aos alelos do HLA (do inglês: *Human Leukocyte Antigen*) de classe II (HLA-DQ2 e DQ8).

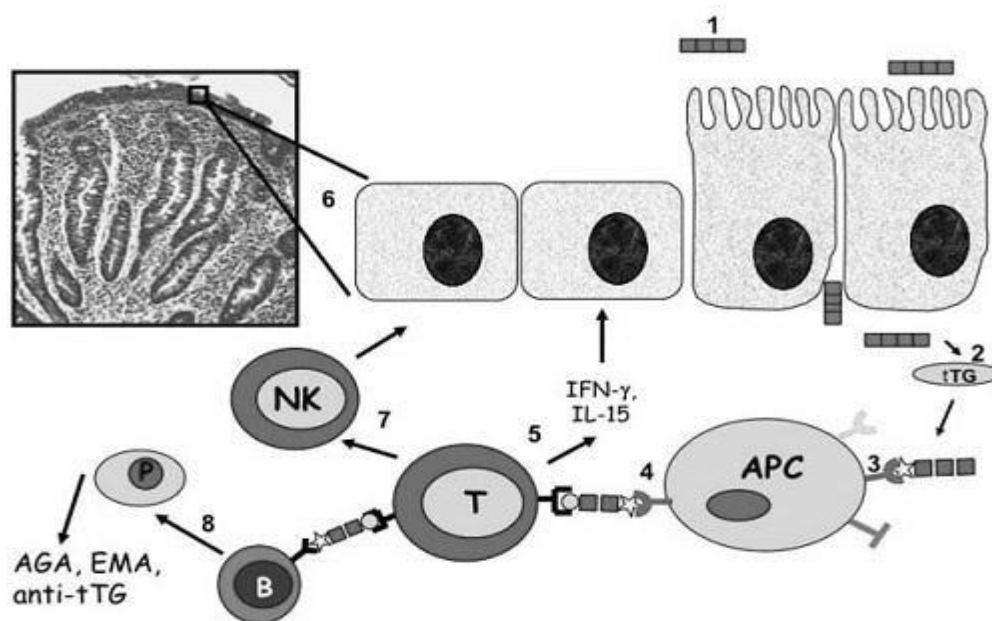
Verificou-se que cerca de 90-95% dos doentes expressam moléculas do complexo *major* de histocompatibilidade (HLA) de classe II DQ2. Os restantes apresentam, na sua maioria, o haplotipo DQ8-DR4 (3,4). Contudo, a molécula DQ2 é comum na população em geral, de forma que apenas uma pequena proporção virá a desenvolver DC.

Notou-se, porém que a susceptibilidade genética é sugerida por uma alta concordância entre gêmeos monozigóticos de cerca de 70%, e uma associação com certos antígenos leucocitários humanos (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8).

Observou-se, contudo, que dado o papel indiscutível do glúten causando inflamação e autoimunidade, a DC representa um exemplo de doença imunomediada, precipitada pela ingestão do glúten. Os peptídeos do glúten passam através da barreira epitelial do intestino delgado dentro da lâmina própria, onde esses peptídeos são denominados pela ação da enzima transglutaminase (tTG). Esses peptídeos são apresentados pelas moléculas de HLA de classe II (DQ2/DQ8) e podem levar a ativação dos linfócitos T CD4+ auxiliares, que são células efetoras capazes de promover uma resposta inflamatória no intestino. As lesões causadas na mucosa do intestino delgado podem resultar em hiperplasia de cripta e atrofia vilositária, as quais são vistas regularmente em indivíduos com DC (SCHUPPAN, DIETERICH, RIECKEN, 1998).

A Figura 14 representa os peptídeos do glúten quando atravessam a barreira intestinal; (2) desaminação dos peptídeos do glúten pela tTG; (3) esses peptídeos passam a ter maior afinidade pelas moléculas de MHC DQ2 e/ou DQ8 presentes nas APCs; (4) os peptídeos são apresentados às células T, que são então ativadas; (5) células T ativadas passam a secretar citocinas Th1, que induzem a liberação e ativação de metaloproteases pelos fibroblastos; (6) causando a remodelagem da mucosa e atrofia das vilosidades; (7) células T CD4+ aumentam a citotoxicidade dos linfócitos intraepiteliais, levando a apoptose dos enterócitos; (8) células T CD4+ ativadas produzem citocinas Th2 e ativam a expansão clonal das células B, que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos contra o glúten e transglutaminase, contribuindo para a lesão da mucosa intestinal (Almeida, 2014).

Figura 14 – Esquema representativo da patogênese da DC.



Verificou-se que o diagnóstico da DC só é possível com a junção do exame clínico, mais testes sorológicos e a biópsia do intestino delgado, devido a sua multiplicidade de fatores envolvidos e a variação de sintomas que se assemelham a outras enteropatias.

Para Bai et al. (2013), a ampla utilização desses testes e o papel que os mesmos passaram a representar no diagnóstico permitiu que os testes sorológicos na atualidade, aliados aos dados da biópsia intestinal, viessem a compor o padrão-ouro no diagnóstico da DC.

O diagnóstico de DC nem sempre é fácil de ser realizado. Em torno de 10% dos casos, há dificuldade de diagnóstico por achados discordantes entre sorologia, clínica e histologia. O diagnóstico de DC deve ser cogitado em todo paciente com diarreia crônica, distensão abdominal, flatulência, anemia ferropriva, osteoporose de início precoce, elevação de transaminases, familiares de primeiro e segundo graus de pacientes com DC,

Notou-se também que as pesquisas com familiares de celíacos são de grande importância na detecção de formas brandas ou latentes da DC, bem como na caracterização de múltiplos casos da doença dentro de uma mesma família.

Foi verificado que o uso isolado de um único método sorológico na triagem de familiares de pacientes com DC pode incorrer em resultados falso-negativos. Como consequência, pode-se acarretar prejuízo na conduta sequencial de orientação desses indivíduos para confirmação do diagnóstico pela biópsia intestinal e na instituição do tratamento adequado e precoce, antes das manifestações da própria DC, doenças associadas e/ou complicações.

Constatou-se que sendo a DC uma doença crônica do intestino delgado, uma enteropatia imunomediada precipitada por exposição ao glúten na dieta de indivíduos predispostos e que apresenta múltiplos sintomas, os quais fazem com que o paciente celíaco tenha um longo percurso até chegar a um diagnóstico completo, o que aumenta o sofrimento de quem padece desta enfermidade.

O único tratamento possível e de resultados positivos, é uma dieta livre de glúten pelo resto da vida (Fasano, 2001), corroborado por ARAÚJO (2010); BAI (2013); NUNES DA SILVA (2015);

Devido aos avanços recentes na compreensão da patogênese da CD, diferentes alvos foram identificados e têm motivado o desenvolvimento de várias estratégias terapêuticas experimentais. Estudos recentes apontam para a possibilidade de outros tratamentos a base de enzimas e de uma vacina, estes em fase experimental.

Também se verificou em estudos o desenvolvimento de uma cultura de trigo livre de gliadina, o que possibilitaria ao celíaco e aos intolerantes ao Trigo/glúten o uso deste cereal em sua dieta terapêutica.

Observou-se, no entanto que manter uma dieta livre de glúten para muitos pacientes é quase impossível, pois o trigo além de ser um cereal presente em uma grande variedade de alimentos, alguns outros cereais que poderiam ser incluídos na dieta do celíaco, podem ter contaminação cruzada.

Um outro fator é a presença do glúten em alimentos e medicamentos. Por estes motivos cabe ao médico orientar bem o paciente, e cabe ao celíaco total atenção e rigor em sua dieta para que tenha um resultado duradouro, evitando que sintomas antes eliminados, voltem a se manifestar.

Verificou-se uma outra possibilidade alimentar em desenvolvimento pelo Instituto para Agricultura sustentável, é o trigo isento de gliadina, a proteína do glúten que é responsável pelo desencadeamento da DC, além de uso de pseudocereais como amaranto e quinoa, alimentos que podem ser utilizados como alternativas para elaboração de massas(ALMEIDA, 2009; GONÇALVES, 2012).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC é uma enteropatia multicausal que tem acometido pessoas em diversas faixas etárias, em todo o mundo, atingindo numa proporção de duas mulheres para cada homem diagnosticado, chegando a 1% da população mundial e em algumas regiões podendo chegar aos 5%. Seu diagnóstico é difícil, sendo necessário a observação clínica, exames de testes sorológicos e biopsia intestinal.

Atualmente, o único tratamento é uma dieta livre de glúten para o resto da vida, muito embora esteja em andamento tratamentos com vacina e enzimas e produção de culturas de trigo sem gliadinas.

Por meio deste estudo foi possível observar, nas mais diversas publicações, que a DC está aumentando sua incidência no mundo, porém seu diagnóstico tem melhorado consideravelmente, em função de novos testes sorológicos.

Estudos avançados na produção de trigo livre de gliadina e que alimentos livres de glúten estão sendo ofertados como alternativas alimentares para amenizar o sofrimento de quem padece desta doença.

Há ainda muito caminho a percorrer até se chegar a um diagnóstico rápido e preciso sobre a DC e uma disponibilidade de alimentos isentos de glúten.

Será que a agroindústria tem interesse na produção de tais alimentos?

Seria o Glifosato um fator determinante na expansão da DC?

É preciso concluir que não sabemos ainda quais são os fatores que seguramente podem reduzir o risco de DC em indivíduos geneticamente predispostos. Outras hipóteses de estudo, como a exposição intrauterina, infecções ou outros fatores ambientais, necessitam de ser avaliadas na busca de resposta a esta enfermidade.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACELBRA – RJ Associação Brasileira de Celíacos. **Dermatite Herpetiforme**. Secção Rio de Janeiro. Disponível em: [http://www.fenacelbra.com.br/ancelbra\\_rj/dermatite-herpetiforme/](http://www.fenacelbra.com.br/ancelbra_rj/dermatite-herpetiforme/). Acesso em 27 de abr. 2017.

ACELBRA - Associação Brasileira de Celíacos. **Doença Celíaca**. Disponível em:<<http://www.ancelbra.org.br/2004/>>. Acesso em 25 abr. 2017.

AKOBENG, Anthony K. et al. **Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies**. Archives of disease in childhood, v. 91, n. 1, p. 39-43, 2006.

ALAEDINI A, GREEN PH. Narrative review: **Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder**. Ann Intern Med, v.142, n. 4, 2005.

ALLUÉ I. P. (org.). **Enfermedad celíaca presente y futuro**. Majadahonda, Madrid Ed.: Ergon., 2013. v.1,

ALLUÉ I. P. (org.). **Libro blanco de la enfermedad celíaca**. Hospital Universitario Infantil. La Paz. Madrid, 2008.

ALMEIDA F. C. **Prevalência dos genes HLA-DQ2 e DQ8, predisponentes para doença celíaca, em recém-nascidos do Distrito Federal**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília,2014.

ALMEIDA R. C. **Rastreamento Sorológico de Possíveis Casos de Doença Celíaca em Grupo de Afrodescendentes Remanescentes de Quilombos da Região Nordeste E Centro-Oeste Do Brasil**. 2013.Tese (doutorado em Ciências da Saúde). Programa de pós-graduação em ciências da saúde da Universidade de Brasília. Brasília, 2013.

ALMEIDA, L. M. **Prevalência de Doença Celíaca entre usuários idosos do laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília** - Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília. Brasília, 2012.

ALMEIDA, S. G. S.; WILDEMARA, A. C. **Amaranto (*Amaranthus ssp*) e quinoa (*Chenopodium quinoa*) alimentos alternativos para doentes celíacos**. Ensaios e Ciência, v. 13, n. 1, 2009.

ANDREOLI C. S. **Avaliação nutricional e consumo alimentar de pacientes com doença celíaca come sem transgressão alimentar**. Rev. Nutr. Campinas, v.26 n. 3, maio/jun. 2013.

ARAÚJO, H. M. C. et al. **Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida**. Rev. Nutr. v.23 n.3 Campinas maio/jun. 2010.

ARAÚJO, J. E SILVA, G.A.P. **Doença celíaca e diabetes melito tipo 1: explorando as causas dessa associação.** Rev Paul Pediatria 2006; v.24 n. 3.

ARONSSON, C. A. **Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease.** Pediatrics V. 135, n. 2, feb. 2015.

ASOCIACIÓN CELÍACA ARGENTINA. Disponível em: <http://www.celiaco.org.ar/>. Acesso em 26 abr. 2017.

BAHIA, M. **Avaliação da acurácia dos marcadores sorológicos para diagnóstico de doença celíaca.** 2006. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte 2006.

BAI, J. C. et al. World Gastroenterology Organisation. **Global guidelines on celiac disease.** Journal of clinical gastroenterology, v. 47, n. 2, 2013.

BAO, F; GREEN, P. H. R; BHAGAT, G. **An update on celiac disease histopathology and the road ahead.** Archives of pathology & laboratory medicine, v. 136, n. 7, 2012.  
BAPTISTA ML. **Celiac Disease: A Contemporary View.** Pediatria, São Paulo, v.28 n.4, 2006.

BARRO, F. **El trigo apto para celíacos sigue su curso: Fase ensayo clínico.** In: La Ciencia de Amara, 2014. Disponível em: <http://lacienciadeamara.blogspot.com.br/2014/09/eltrigoaptoparaceliacossiguesu.html>. Acesso em: 05 ago. 2015.

BASTOS, M. D. **Pesquisa de polimorfismo hla e não hla em pessoas com diabetes mellitus tipo 1 e com doença celíaca.** Tese de Doutorado (Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre, 2016.

BHATNAGAR S. et al. **Celiac disease with mild to moderate histologic changes is a common cause of chronic diarrhea in Indian children.** J Paediatr Gastroenterol Nutr. v. 41. 2005.

BRANCAGLIONI, B, C. A et al. **Crianças e adolescentes que convivem com diabetes e doença celíaca.** Rev Gaúcha Enferm. v. 37 n. 1, Mar.2016.

BRANSKI, David; TRONCONE, Riccardo. **Celiac disease: a reappraisal.** The Journal of pediatrics, v. 133, n. 2, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA nº 307 de 17 de setembro de 2009. **Regulamenta a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Doença Celíaca no Brasil e de diretrizes nacionais para a identificação, diagnóstico e acompanhamento dos doentes celíacos.** Secretaria de Atenção a Saúde Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009.

BRIANI, C.; SAMAROO, D.; ALAEDINI, A. **Celiac disease**: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, v. 7 n. 8, 2008.

BROWN G.J.; et al. **A phase I study to determine safety, tolerability and bioactivity of Nexvax2® in HLA DQ2+volunteers with celiac disease following a longterm, strict gluten-free diet.** *Gastroenterology*. V.140, n. 5, 2011.

CAPILIB.; CHANG, M. ANASTASIA, J. K. **Clinical Update**: Nonceliac Gluten Sensitivity—Is It Really the Gluten? *The Journal for Nurse Practitioners – JNP*. v. 10, n. 9, oct. 2014.

CARNEIRO, F. F.; AUGUSTO L. G. S.; RIGOTTO R. M. **Dossiê ABRASCO**: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CASCELLA, N. G. et al. **Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population.** *Schizophrenia bulletin*. Schizophr bull, v. 37, n. 1, 2009.

CASELLA, F. et al. **Factors impact health-related quality of life adults with celiac disease**: A multicenter study. *World J Gastroenterol*, v. 14, n. 1, jan. 2008.

CASTRO-ANTUNES, M. M. et al. **Doença celíaca em familiares de primeiro grau de portadores.** *J Pediatr*, 2010.

CATASSI, C.; GATTI, S.; FASANO, A. **The new epidemiology of celiac disease.** *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 59, 2014.

CATASSI, C. et al. **A prospective, doubleblind, placebocontrolled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease.** *The American Journal of Clinical Nutrition*., v. 85 n. 1:jan. 2007.

CENTRE FOR CLINICAL PRACTICE AT NICE (UK et al. **Coeliac disease**: recognition and assessment of coeliac disease. 2009.

CERF-BENSUSSAN, N. et al. **Coeliac disease**: an update on facts and questions based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 37, n. 4, 2003.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION - Thirtieth Session, Rome, Italy, 2 - 7 July 2007 - **REPORT OF THE 28th SESSION OF THE CODEX COMMITTEE ON NUTRITION AND FOODS FOR SPECIAL DIETARY USES.** Chiang Mai, Thailand 30 October - 3 November 2006.

COLLIN, P. et al. **Diagnosis of celiac disease in clinical practice**: physician's alertness to the condition essential. *Journal of clinical gastroent*, v. 41, n. 2, 2007.

COLLIN, P.; REUNALA, T. **Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease.** *American journal of clinical dermatology*, v. 4, n. 1, 2003.

CROSS, A.H.; GOLUMBEK, P. T. **Neurologic manifestations of celiac disease Proven, or just a gut feeling?** Neurology, v. 60, n. 10, 2003.

CRUZ, J. E. et al. **Gluten contente of medications.** Am J Health – Syst. Pharm, v. 72, n. 1, jan 2015.

CUESTAS M. E.; ORTEGA P. E. **La enfermedad celíaca se podría detectar con una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en la saliva.** Evid Pediatr, v. 7, 2011.

CUNHA, P. R.; BARRAVIERA, S. R. C. S. **Dermatoses bolhosas auto-ímmunes.** Anais Brasileiros de Dermatologia, 2009.

CZAJA-BULSA G. **Non coeliac gluten sensitivity: A new disease with gluten intolerance.** Clinical Nutrition v.34, 2015.

DAVIS, W. **Barriga de Trigo: livre-se do trigo, livre-se dos quilos a mais e descubra seu caminho de volta para a saúde.** São Paulo: Martins Fortes 2014.

DI SABATINO, A.; CORAZZA, G. R. **Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility?.** Annals of internal medicine, v. 156, n. 4, 2012.

DIAS, Jorge Amil. **Em tempo: doença celíaca—alguns aspectos atuais de epidemiologia e investigação.** Revista Paulista de Pediatria, v. 34, n. 2, 2016.

DÍAZ MARUGÁN, V. et al. **¿Puede ser el gluten perjudicial en pacientes no celíacos.** Evid Pediatr, v. 9, n. 1, 2013.

DIETERICH W. **Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.** Nat Med.; v. 3 n. 7. jul. 1997.

EGASHIRA, Elizabeth Mieko et al. **O celíaco e a dieta: problemas de adaptação e alimentos alternativos.** Pediatria (São Paulo), v. 8, n. 1, 1986.

ENCYCLOPEDIA OF SCIENCE. **Small Intestine.** Disponível em: <[http://www.daviddarling.info/encyclopedia/S/small\\_intestine.html](http://www.daviddarling.info/encyclopedia/S/small_intestine.html)>. Acesso em: 11 de jul. 2015.

ESPAÑA - MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. **Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.** SANIDADE, 2008.

FASANO, A; CATASSI, C. **Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum.** Gastroenterology, v. 120, n. 3, 2001.

FASANO, A. et al. **Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study.** Archives of internal medicine, v. 163, n. 3, 2003.

FASANO, A. et al. **Nonceliac gluten sensitivity.** Gastroenterology, v. 148, n. 6, 2015.

FERGUSON, A.; KINGSTONE, K. **Coeliac disease and malignancies**. Acta Paediatrica, v. 85, n. s412, 1996.

GALVÃO, L. C. **Apresentação Clínica de doença celíaca em crianças durante dois períodos, em serviço universitário especializado**. Arq Gastroenterol v. 41, n.4 out./dez. 2004.

GANDOLFI, L. et al. **Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil**. The American journal of gastroenterology, v. 95, n. 3, 2000.

GASBARRINI, A. et al. **Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease**. The Lancet, v. 356, n. 9227, 2000.

GIL-HUMANES, J. et al. **Effective shutdown in the expression of celiac diseaserelated wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 107, n. 39, 2010.

GONÇALVES, F.J.A. **Estudo da Incidência de Doença Celíaca na Região Autónoma da Madeira**. 2012; Dissertação (mestrado)Programa de Mestrado em Bioquímica Aplicada. Universidade da Madeira, Portugal, 2012.

GREEN, P. H. R; J. B. **Coeliac disease**. The Lancet, v. 362, n. 9381, 2003.

GREEN, P. H. R; CELLIER, C. **Celiac disease**. New England Journal of medicine, v. 357, n. 17, 2007.

GUEIROS, A. C. L. M.; SILVA, Giselia Alves P. **Soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura**. Rev Paul Pediatr, v. 27, n. 1, 2009.

GUJRAL, N.; FREEMAN, H.; THOMSON, A. B.R. **Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment**. World journal of gastroenterology: WJG, v. 18, n. 42, 2012.

HELMS, Steve. **Celiac disease and gluten-associated diseases**. Alternative Medicine Review, v. 10, n. 3, 2005.

HILL, I. D. et al. **Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition**. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 40, n. 1, 2005.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Disponível em: <[https://www.google.com.br/search?q=Doenc%CC%A7a+celi%CC%81aca&gws\\_rd=ssl](https://www.google.com.br/search?q=Doenc%CC%A7a+celi%CC%81aca&gws_rd=ssl)>. Acesso à página em 29 de abril de 2017.

ROSTAMI NEJAD M, et al. **Subclinical celiac disease and gluten sensitivity**. Gastroenterol Hepatol Bed Bench v.4 n.3, 2011.

- HOULSTON, R. S.; FORD, D. **Genetics of celiac disease**. Q. J. Med., v. 89, 1996.
- HUSBY, S. et al. **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease**. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 54, n. 1, 2012.
- JABRI, B.; SOLLID, L. M. **Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease**. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, v. 3, n. 9, 2006.
- JANATUINEN, E. K. et al. **A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease**. New England Journal of medicine, v. 333, n. 16, 1995.
- JONES, H. J.; WARNER, J. T. NICE clinical guideline 86. **Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease**. Archives of disease in childhood, v. 95, n. 4, 2010.
- KAGNOFF, M. F. **Overview and pathogenesis of celiac disease**. Gastroenterology, v. 128, n. 4, 2005.
- KOTZE, L. M. S. Doença celíaca. J. Bras Gastroenterol. Rio de Janeiro, v. 6: n. 1, jan\mar. 2006.
- LOHI, S. et al. **Increasing prevalence of coeliac disease over time**. Alimentary pharmacology & therapeutics, v. 26, n. 9, 2007.
- LUDVIGSSON, J. F. et al. **The Oslo definitions for coeliac disease and related terms**. Gut, v. 62, n. 1, 2013.
- MACHADO, A. S. et al. **Doença celíaca no adulto: a propósito de um caso clínico**. Jornal Português de Gastreterologia, v. 13, n. 3, 2006.
- MACHADO, A. P. S. L. **Doença celíaca e osteoporose: revisão atualizada da literatura**. R. Ci. méd. biol.; v. 9(Supl.1). 2010.
- MARSH, M. N.; CROWE, P T. **5 Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity**. Bailliere's clinical gastroenterology, v. 9, n. 2, 1995.
- MATIAS, F. N. et al. **Doença celíaca: contributo da análise laboratorial para uma dieta isenta de glúten**. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP – Lisboa, n. especial 2. Doenças não transmissíveis, 2013.
- MEGÍAS, I. **Problemas con el gluten, más allá de la enfermedad celíaca**, Eroski Consumer. Disponível em:  
<[http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/aprender\\_a\\_comer\\_bien/enfermedad/2015/03/10/221599.php](http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/aprender_a_comer_bien/enfermedad/2015/03/10/221599.php)> Acesso em: 16/mar/2017.
- MELO, S. B. C. et al. **Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in**. Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. Digestive diseases and sciences, v. 51, n. 5, 2006.

MESSIAS, J. A. **Doença celíaca**. Adolescência & Saúde v. 3 n. 3, out 2006.

MONTEIRO, Angela Maria Ferreira. **Proteínas com funcionalidade mecânica**: um estudo físico-químico sobre a viscoelasticidade da gliadina, uma proteína de reserva do glúten do trigo. 2004. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. 2004

MORATÓ, N. G. Trigo apto para celíaco. Disponível em:<<http://www.consumer.es/seguridad-alimentaria/ciencia-ytecnologia/2010/11/08/196904.php> 2010.>Acesso em:16/mar/2017.

MUSTALAHTI K. et al. **Gluten-free diet and quality of life in patients with screendetected celiac disease**. Eff Clin Pract. V. 2002.

NOBRE, S. Rito; SILVA, T.; CABRAL, J. E. **Doença celíaca revisitada**. Jornal Português de Gastreenterologia, v. 14, n. 4, 2007.

NUNES DA SILVA, J. G. **Diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e sua associação**: estudo comparativo do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em indivíduos com duas doenças crônicas. Dissertação (Mestrado). Faculdade de medicina da universidade de São Paulo. Programa de endocrinologia. São Paulo, 2015.

OLIVEIRA, Ricardo P. et al. **High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody**. European journal of gastroenterology & hepatology, v. 19, n. 1, 2007.

OLSON, G. B.; GALLO, G. R. **Gluten in pharmaceutical and nutritional products**. Americanjournal of hospital pharmacy, v. 40, n. 1, 1983.

PARSLOW, T. et al. **Imunologia Médica**. 10. ed., Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2004.

PEDRO, N. et al. **Doença Celíaca**: revisão de conceitos e novos desenvolvimentos- revista da sociedade portuguesa de medicina interna publicação trimestral. v.16, 2009.

PILAR, F. A. Secretaria General de Sanidad y Consumo Presidenta de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

PINIER M.; et al. **Prevention measures and exploratory pharmacological treatments of celiac disease**. Am.J. Gastroenterol; v.105. n. 12, 2010.

PINTO SÁNCHEZ, M. I. et al. **Risk of fracture in celiac disease**: Gender, dietary compliance, or both? World J Gastroenterol Jul; v.17 n. 25, 2011.

POLANCO, A.I. **Estado actual de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente**. Evid. Pediatr. V. 7, 2011.

PRATESI, R.; GANDOLFI, L. **Doença celíaca**: a afecção com múltiplas faces. Jornal de Pediatria. v. 81, n. 5, 2005.

RAUEN, M. S.; BACK, J. C. V.; MOREIRA, E. A. M. **Celiac disease's relationship with the oral health.** Revista de Nutrição, v. 18, n. 2, 2005.

RAVIKUMARA, M.; NOOTIGATTU, V. K. T.; SANDHU, B. K. **Ninety percent of celiac disease is being missed.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 45, n. 4, 2007.

RODRIGUEZ S. L. **Servicio de Aparato Digestivo.** Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. Madrid. Inf Ter Sist Nac Salud 2010, del Sistema Nacional de Salud. V. 34, n. 2, 2010.

ROSTOM, A. et al. **Celiac disease.** Evid Rep Technol Assess (Summ), v. 104, n. 104, 2004.

RUBIO-TAPIA, Alberto; MURRAY, Joseph A. **Classification and management of refractory coeliac disease.** Gut, v. 59, n. 4, 2010.

HUSBY, S. et al. **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 54, n. 1, 2012.

SAMSEL, A.; SENEFF, S. **Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance.** Interdisciplinary toxicology, v. 6, n. 4, 2013.

SCHUPPAN, D.; DIETERICH, W.; RIECKEN, E. O. **Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes.** Nature medicine, v. 4, n. 6, 1998.

SDEPANIAN, V. L. et al. **Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil.** Jornal de Pediatria - v. 77, n.2, 2001.

SDEPANIAN V.L.; MORAIS M.B.; e NETO F.U. **A evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais.** Arq. Gastroenterol. v.36 n.4 São Paulo out./dez. 1999.

SDEPANIAN, V. L. et al. **Pesquisa de Gliadina em Medicamentos: informação relevante para a orientação de pacientes com doença celíaca.** Arq Gastroenterol V. 38, n. 3 - jul./set. 2001.

SHAMIR, R.; H. O.; LESHNO, M. **Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population.** Medical Decision Making, v. 26, n. 3, 2006.

SILVA, T. S. G.; FURLANETTO, T. W. **Diagnóstico de doença celíaca em adultos.** Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo. Vol. 56, n. 1 jan./fev. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA. Gestão 2009-2010.  
**Projeto Diretrizes** Comissão de Diretrizes e Protocolos Doença Celíaca.

SOOD, Ajit et al. **Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India.** Journal of gastroenterology and hepatology, v. 21, n. 10, 2006.



TATAR, Gonca et al. **Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population.** Digestive diseases and sciences, v. 49, n. 9, 2004.

TONUTTI, E.; BIZZARO, N. **Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity.** Autoimmunity reviews, v. 13, n. 4, 2014.

TRYNKA, G., et al. **Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease.** Nature genetics, v. 43, n. 12, 2011.

UHDE, M., et al. **Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease.** Gut, v. 65, n. 12, 2016.

UTIYAMA, S. R. R., et al. **Triagem Sorológica de Familiares de Pacientes com Doença Celíaca: anticorpos anti-endomísio, antitransglutaminase ou ambos?** Arq Gastroenterol v. 44, n. 2, abr./ jun. 2007.

UTIYAMA S.R. R.; KOTZE L. M. S.; REASON I. T. M. **Complement factor B allotypes in the susceptibility and severity of celiac disease in patients and relatives.** Int J Immunogenet. v. 32 n.14, 2005.

UTIYAMA, S. R. R. et al. **Correlação dos anticorpos anti-endomísio e antitransglutaminase com a doença celíaca.** Rev. bras. anal. clin, v. 34, n. 1, 2002.

VAN HEEL D. A.; WEST J. **Recent advances in coeliac disease.** Gut. v. 55, 2006.

VIVES-PI, Marta et al. **Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease.** Journal of clinical gastroenterology, v. 47, n. 4, 2013.

WELANDER, A. et al. **Increased risk of end-stage renal disease in individuals with coeliac disease.** Gut, v. 61, n. 1, 2012.

World Gastroenterology Organization (WGO). Global Guidelines. **Doença celíaca.** jul.2016. Disponível

em:<<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceciac-diseaseenglish-2016.pdf>>