

Doença Celíaca: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico

Celiac Disease: epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management

DOI:10.34117/bjdv9n3-052

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 07/03/2023

Francis Henrique Nascimento

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, S/N, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: francishenrique777@gmail.com

Ana Clara Felipe Magalhães

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: anafelipemagalhaes@gmail.com

Isadora Afonso de Oliveira Campos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: isadoraafonso3@gmail.com

Jéssica Chávare

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: jessica.chavare05@gmail.com

Kecyanne Malheiros Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: kecyannemm@gmail.com

Helen Bortolote Ribeiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Av. Rio das Pedras, 160, Pompéia, Piracicaba - SP, CEP: 13425-380

E-mail: helenbribeiro12@gmail.com

Miguel Chávare Beccaro

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)

Endereço: Av. Rio das Pedras, 1601, Pompéia, Piracicaba - SP, CEP: 13425-380

E-mail: miguelbeccaro@hotmail.com

Leonardo França Alves Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: leonardofranca.as@gmail.com

Mateus dos Santos Coelho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - Campus GV

Endereço: R. São Paulo, 745, Centro, Gov. Valadares - MG, CEP: 35010-180

Email: mateus.s.coelho@outlook.com

Juliana Barbosa de Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: juliana.b.d.almeida@hotmail.com

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune caracterizada por alterações intestinais associadas com a expressão de linfócitos T em indivíduos geneticamente predispostos que fazem a ingestão de glúten. A DC afeta aproximadamente 1% da população mundial. Suas manifestações clínicas clássicas aparecem nos primeiros dois anos de idade, enquanto seu segundo pico ocorre entre os 20 e 30 anos. A fisiopatologia da DC é uma interação entre a genética e o ambiente. Indivíduos com genes mais propensos à intolerância parcial à gliadina presente no glúten são indivíduos que possuem essa predisposição para DC. Assim, quando expostas aos derivados do glúten, as células T sensíveis tornam-se ativas, causando inflamação e atrofia da mucosa do intestino delgado, o que leva à má absorção. A maioria dos pacientes com DC não apresentam sintomas, todavia, os sintomas da DC, quando presentes, podem ser encontrados nos intestinos, em outras partes do corpo ou em ambos. Ademais, podem haver complicações em diferentes gravidades tanto para homens quanto para mulheres. O diagnóstico da DC requer uma associação de fatores. Considera-se que a DC possui três pilares que ajudam a confirmar sua presença: testes sorológicos, histologia duodenal e testes dietéticos. Estes são os maiores responsáveis pelo diagnóstico final da doença. O tratamento mais eficaz para DC é a remoção do glúten da dieta, juntamente com um monitoramento dietético rigoroso e mudanças no estilo de vida.

Palavras-chave: Doença Celíaca, fisiopatologia, tratamento.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease characterized by intestinal changes associated with the expression of T lymphocytes in genetically predisposed individuals who ingest gluten. CD affects approximately 1% of the world's population. Its classic

clinical manifestations appear in the first two years of age, while its second peak occurs between 20 and 30 years of age. The pathophysiology of CD is an interaction between genetics and the environment. Individuals with genes more prone to partial intolerance to the gliadin present in gluten are individuals who have this predisposition for CD. Thus, when exposed to gluten derivatives, sensitive T cells become active, causing inflammation and atrophy of the small intestinal mucosa, which leads to malabsorption. Most CD patients do not have symptoms, however, CD symptoms, when present, can be found in the intestines, in other parts of the body, or both. Furthermore, there may be complications of different severity for both men and women. The diagnosis of CD requires an association of factors. CD is considered to have three pillars that help confirm its presence: serological tests, duodenal histology, and dietary tests. These are most responsible for the final diagnosis of the disease. The most effective treatment for CD is the removal of gluten from the diet, along with close dietary monitoring and lifestyle changes.

Keywords: Celiac Disease, pathophysiology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma condição autoimune expressa por uma enteropatia caracterizada pela expressão de linfócitos T em virtude da ingestão de glúten por indivíduos com predisposição genética. O glúten é um composto de proteínas denominadas prolaminas e glutaminas, que são resistentes à digestão. Essas proteínas estão presentes em vários cereais, como: trigo, cevada e centeio (CAIO et al; 2019).

O produto final da digestão parcial dessas proteínas leva a um processo inflamatório irreversível da mucosa do intestino delgado, causando repercussões agudas e crônicas. Dentre as repercussões agudas pode-se citar: diarreia, constipação, distensão abdominal, náusea e vômitos. Quanto às consequências crônicas destaca-se a má-absorção de nutrientes, fato que pode levar a anemia, osteoporose e prejuízo no crescimento (ALJADA; ZOHNI; EL-MATARY, 2021).

Ademais, a DC consiste em uma das patologias autoimunes mais comuns, afetando de 0,5% a 1% da população. Além disso, sua prevalência está aumentando rapidamente nos países ocidentais. Isso se deve ao fato de que o glúten está presente em quantidade significativa na dieta e também em função de mudanças no estilo de vida que propiciaram uma redução na exposição da população geral a patógenos, provocando aumento da permeabilidade e resposta adaptativa inata, com consequente resposta imune exacerbada (CAIO et al; 2019).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à Doença Celíaca, sobretudo os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *doença celíaca*, *tratamento*, *fisiopatologia*. Foram encontrados 64 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A DC afeta cerca de 1% da população mundial. Seu quadro clínico clássico ocorre nos primeiros dois anos de idade, enquanto seu segundo pico acontece entre 20 e 30 anos. A prevalência global aumenta para 10% quando os grupos de risco são levados em consideração, como é o caso dos pacientes com doenças autoimunes, deficiência de IgA, cromossomopatias, crianças e adolescentes com parentes de primeiro grau com DC. Embora a maioria dos doentes não sejam diagnosticados e assim permaneçam por toda a vida, a prevalência do distúrbio tem aumentado nos últimos 30 anos em decorrência de avanços na medicina diagnóstica (CAIO et al., 2019; VILLANACCI et al., 2020; TARAR et al., 2021).

É importante destacar que a DC tem herança genética, sendo os alelos HLA relacionados ao aumento de 30 a 50% no risco de adoecimento. Vale dizer ainda que há contribuição importante de fatores ambientais, visto que infecções virais repetidas foram associadas a um maior risco de desenvolver a doença (CAIO et al., 2019; AURICCHIO; TRONCONE, 2021). Além disso, a DC é duas vezes mais frequente em crianças e, nas mulheres, o risco de desenvolver a doença é 1,5 vezes maior em relação aos homens, além de haver risco aumentado para fraturas ósseas, baixa estatura, atraso puberal e anemia ferropriva para os doentes (VILLANACCI et al., 2020; ALJADA; ZOHNI; EL-MATARY, 2021; SAHIN, 2021).

5 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença celíaca é uma interação ocorrida entre a genética e o ambiente. Os indivíduos que possuem uma genética mais suscetível à intolerância a uma fração da gliadina do glúten são os que possuem a DC. Dessa forma, as células T sensíveis ao glúten se tornam ativas quando se tem uma exposição de derivados do glúten, ocorrendo, assim, inflamação e uma atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado, fazendo com que a má absorção aconteça (AURICCHIO; TRONCONE, 2021).

Nessa perspectiva, a gliadina presente no glúten favorece o aumento na produção de um peptídeo intestinal conhecido como zonulina. Esse peptídeo faz com que as junções intestinais fiquem mais permeáveis, sendo assim, a zonulina tem grande influência em causar a DC (AURICCHIO; TRONCONE, 2021). Nesse âmbito, as gliadinas, que são abundantes em prolinas e glutaminas, não são bem digeridas pelas enzimas do intestino, e o que resta dessa digestão parcial é uma complexa mistura de peptídeos que podem gerar resposta no paciente afetado, sendo elas o aumento da permeabilidade do intestino, a resposta imune inata e adaptativa (CAIO et al., 2019).

Por conseguinte, na DC os genótipos genéticos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 desempenham um grande papel na patogênese da doença. Esses anticorpos celíacos podem ser encontrados em biópsias no intestino delgado de pacientes portadores da DC silenciosa (SAHIN, 2021). Ademais, além da resposta imune adaptativa, a imunidade inata tem uma grande importância na patogênese da DC, pelo fato de apresentar linfócitos intraepiteliais (TARAR et al., 2021). O aumento dos linfócitos intraepiteliais é considerado uma situação patológica chamada de linfocitose (VILLANACCI et al., 2020).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com DC são assintomáticos e quando há manifestações clínicas ou complicações, estas variam de acordo com a faixa etária e sexo. Os sintomas podem ser intestinais, extraintestinais ou ambos, além disso, podem ocorrer de forma aguda e também ter repercussões a longo prazo. É mais diagnosticada em mulheres e é vista com mais frequência em adultos e população mais velha. Nesses pacientes os sintomas mais frequentes são semelhantes aos da síndrome do intestino irritável em associação com náuseas, vômitos, deficiências nutricionais e anemia por deficiência de ferro. Em pacientes pediátricos são mais vistos os sintomas gastrointestinais clássicos de

diarreia, perda de apetite, má absorção, déficit de crescimento, baixa estatura e puberdade atrasada (TARAR et al., 2021).

A DC não tratada aumenta o risco de complicações como osteopenia, malignidade e infertilidade em ambos os sexos. Devido ao dano e a inflamação que ocorre na mucosa, a absorção de nutrientes como cálcio, vitamina D, ferro, vitamina B12, ácido fólico e zinco fica prejudicada. Outras manifestações comuns são sintomas neurológicos como cefaléia, parestesia, ataxia cerebelar, síndrome mioclônica, epilepsia com calcificações cerebrais, ansiedade e depressão, ademais, tais sintomas estão associados a níveis elevados de anticorpos anti-gliadina (MURRAY; FREY; OLIVA-HEMKER, 2018; ALJADA; ZOHNI; EL-MATARY, 2021).

7 EXAMES LABORATORIAIS

A DC é conhecida por ter marcos clínicos muito importantes e decisivos para o diagnóstico da doença, porém, além da parte clínica, também existem três pilares muito importantes para a sua confirmação: exames sorológicos, histologia duodenal e testes dietéticos, que são os principais responsáveis para o diagnóstico final. Dentre os exames laboratoriais recomendados, são analisados os anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG), anti-endomísio (EMA) e gliadina deaminada peptídeo (DGP). Quando solicitada a realização dos exames para os pacientes é necessário que seja mantida a dieta que contenha glúten, para evitar, assim, falsos negativos (TARAR et al., 2021).

O teste preferível entre os três citados anteriormente é o anti-tTG, por conta da sua alta sensibilidade (98%) e especificidade (96%). O exame é realizado através do método ELISA, que permite a sua quantificação. Em caso de anti-tTG IgA positivo, é necessário solicitar uma biópsia duodenal, já em caso de anti-tTG IgA baixo (4-10 U/ml) e níveis séricos normais de IgA é necessário realizar o exame EMA IgA e por fim, em caso de IgA inferior a 1mg/dL é necessário avaliar os IgG-DPG. O EMA IgA é um exame que necessita de técnicas mais complexas e mais caras, portanto, acaba sendo um exame qualitativo menos usual, sendo utilizado apenas para casos de confirmação, por exemplo quando o nível de anti-tTG for duas vezes inferior ao limite superior do valor que é considerado normal (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

O exame menos utilizado para diagnóstico rápido é o DGP, mesmo com sua alta especificidade, pois seus fatores qualitativos dependem muito do profissional que realiza o teste sorológico e, por ser um exame de execução complicada, é preferível que seja usado para diagnosticar crianças menores de 2 anos ou em casos de deficiência seletivas

de IgA, sendo dosado, nesses casos, o IgG-DPG, não sendo mais recomendado nas literaturas atuais a dosagem de IgA-DPG (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

Todavia, existe a possibilidade de ocorrer resultados falso-positivos nesses exames, devido a algum tipo de infecção intestinal, doença hepática crônica e outras doenças que atingem o trato gastrointestinal. Dessa forma, todos os pacientes que receberem um resultado positivo em seus exames sorológicos são orientados a realizar um exame de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsia duodenal (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

8 DIAGNÓSTICO

Após a confirmação laboratorial da DC, é necessário que os pacientes sejam submetidos a EDA, exame padrão-ouro e fundamental para estabelecer o diagnóstico, uma vez que é feita a realização de biópsia na mucosa duodenal. Em alguns casos de sorologia negativa com alta suspeita, a endoscopia também é indicada. A histologia é fulcral para a conclusão do diagnóstico da doença, sendo de extrema importância assegurar a maneira como as biópsias endoscópicas são coletadas e assim ser possível determinar sua precisão (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

A DC resulta, principalmente, em alterações irregulares da mucosa, que circundam majoritariamente o intestino proximal em 10% dos casos. O diagnóstico consiste na avaliação 3 lesões elementares: aumento de linfócitos T intraepiteliais, fato conhecido como linfocitose; hiperplasia da cripta, que apresenta mais de 1 mitose por cripta; e a atrofia vilosa, com a diminuição da altura das vilosidades até o desaparecimento total das mesmas (VILLANACCI et al., 2020).

Por conta da possibilidade de ocorrerem testes falso-positivos endoscópicos devido a alterações similares entre a DC e outras doenças, como as infecções intestinais, doenças hepáticas, insuficiência cardíaca e infecção entérica, o diagnóstico é dado apenas mediante a reversão do quadro clínico após o início de uma dieta sem glúten (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021; TARAR et al., 2021).

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A DC apresenta seus aspectos histopatológicos duodenais com uma vasta diversidade de distúrbios intestinais e, por conta disso, um diagnóstico correto só pode ser atingido através de avaliações clínicas, exames laboratoriais e biópsias. No entanto, algumas alterações histológicas podem se agregar à DC e resultar em um diagnóstico

diferencial, como acontece no caso dos imitadores não neoplásicos da DC e algumas características histopatológicas que podem ser confundidas com essa doença (VILLANACCI et al., 2020).

Infestações Parasitárias, Gastrite, Duodenite Péptica, Supercrescimento bacteriano, Drogas Antineoplásicas e Moduladoras do Sistema Imunológico, Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Imunodeficiências são possíveis fatores de confusão que podem causar ou não atrofia das vilosidades ou outras ulcerações da mucosa, dessa forma, reproduzindo de maneira semelhante a histologia da DC. Enteropatias sensíveis à proteína alimentar, Espru Colagenoso, Imunodeficiência Comum Variável (CVID) e Enteropatia Autoimune também podem resultar em anormalidades histológicas da DC ou causar má absorção duodenal, o que é frequentemente diagnosticado erroneamente como DC (VILLANACCI et al., 2020).

Recentemente, outras formas da Doença Celíaca como a DC Soronegativo e uma dieta sem glúten não responsiva foram verificadas na medicina. A forma Soronegativo distingue-se pela falta de marcadores sorológicos demonstráveis, ou seja, sua sorologia é negativa, embora ela apresente sinais clínicos de má absorção e atrofia da mucosa intestinal. Apesar do progresso atingido em sorologia no diagnóstico da doença, ainda não há nenhum teste de anticorpos no momento que forneça uma sensibilidade e especificidade de 100%. Por isso, é fulcral ressaltar a necessidade de biópsias de outras áreas gastrointestinais como o duodeno e o bulbo duodenal para evidenciar as anormalidades histológicas e auxiliar no diagnóstico (CAIO et al., 2019).

10 TRATAMENTO

A DC, na atualidade, tem seu tratamento mais efetivo baseado no rápido diagnóstico e na remoção completa do glúten da dieta dos indivíduos que manifestam a doença, associada a uma restrita readequação alimentar com acompanhamento nutricional e mudança no estilo de vida. Aqueles indivíduos capazes de aderir a dieta sem glúten têm melhora de sintomas em até 4 semanas e resolução dos casos em até 6 meses (TARAR et al., 2021).

É evidente que as perdas nutricionais causadas pela remoção do glúten da dieta acrescidas à restrição a outros tipos de alimentos como trigo, cevada, e centeio podem acarretar baixas nutricionais, perdas fisiológicas e de saúde mental. Alimentos livres de glúten podem ser contaminados durante seu plantio, colheita e preparo. Suplementos alimentícios, vitaminas e até produtos utilizados para cuidados pessoais podem conter

glúten. O clínico deve atentar-se ao diagnóstico e acompanhamento constante da patologia, assim como às de doenças e condições associadas à DC, como diabetes tipo 1 e hepatite autoimune, além de síndromes metabólicas, perdas de vitaminas e minerais, constipação grave e elevado risco cardiovascular (SAHIN, 2021; SILVESTER; THERRIEN; KELLY, 2021; TARAR et al., 2021).

O tratamento de pacientes com DC deve ser iniciado se possível desde cedo, já que o tratamento em idades iniciais demonstra melhoras mais importantes nos sinais e sintomas gastrointestinais, além da melhora aos danos causados à parede intestinal. Uma melhora dos danos à mucosa intestinal em adultos leva mais tempo, em geral de 2 a 5 anos. Os pacientes devem ser acompanhados regularmente até 6 meses após o diagnóstico e depois a cada ano para avaliação de sintomas, sorologia, deficiência de nutrientes e condições associadas (ALJADA; ZOHNI; EL-MATARY, 2021; CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

Novos tratamentos e alternativas têm sido estudados como alternativas à instrução dietético-restritiva. O Acetato de Larazotida e a Latiglutenase (ALV003) são novas medicações que atuam tanto na restrição a passagem do glúten através da barreira permeável da mucosa intestinal (o primeiro), quanto na quebra do glúten a nível estomacal (o segundo), permitindo assim, ambos, maior tolerância dos pacientes a pequenas quantidades de glúten. Aqueles refratários à terapêutica tradicional têm como opção a aplicação de budesonida no local de dano, assim como transplante de células tronco. As anti-interleucinas IL-15 também têm sido testadas em pacientes refratários. Finalmente, existem estudos para uma vacina, a Nexvax2, que visa dessensibilizar pacientes contra os peptídeos da gliadina (CAIO et al., 2019; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

11 COMPLICAÇÕES

Na DC, evidenciam-se certas situações, como diagnósticos tardios em pacientes acima de 50 anos ou como pacientes que não aderem ao tratamento de dieta restrita livre de glúten, que corroboram para a manifestação de complicações da doença, que, embora raras, acarretam na piora do quadro do paciente e levam a um aumento da taxa de mortalidade. Dentre as complicações, podem ser citadas a DC refratária, malignidades linfoproliferativas, carcinoma de intestino delgado, complicações hepáticas, hipoesplenismo e jejuno ileíte ulcerativa (CAIO et al., 2019; VILLANACCI et al., 2020).

A Doença Celíaca Refratária (DCR) é uma complicação rara da DC caracterizada pela atrofia vilosa prolongada em biópsias duodenais do paciente, juntamente de sintomas como má absorção, apesar da adesão à dieta isenta de glúten, podendo observar-se também outras anormalidades endoscópicas, como erosões das mucosas, úlceras ou estenoses. Existem dois tipos de DCR caracterizados por especificidades clínicas, histológicas e moleculares, sendo de fundamental importância a diferenciação diagnóstica devido a diferentes prognósticos e planos terapêuticos (VILLANACCI et al., 2020).

Em diversos estudos já foram demonstradas a associação entre DC e neoplasias, sendo que indivíduos com DC, principalmente de longa duração, apresentam risco relativo de 3-4 vezes maior que a população de desenvolver linfomas não-hodgkin de células T intestinais. Nesse viés, tem-se como principal exemplo o Linfoma de Células T Associado a Enteropatia (EATL), que é uma malignidade que comumente atinge o jejuno e o íleo, sendo uma grave complicação da DC (CAIO et al., 2019; VILLANACCI et al., 2020).

Por fim, evidencia-se também o Carcinoma de Intestino Delgado (CID), uma neoplasia que apresenta uma raríssima ocorrência na população geral, sendo muito mais comum em pacientes com DC e frequentemente detectado no jejuno. Outrossim, complicações como o hipoesplenismo, seja anatômico ou funcional, a jejuno íleite ulcerativa, além de complicações hepáticas, como hepatite criptogênica, distúrbios autoimunes do fígado, dentre outros, também possuem maior incidência em pacientes com DC (CAIO et al., 2019; VILLANACCI et al., 2020).

12 CONCLUSÃO

O número de diagnósticos de Doença Celíaca tem aumentado significativamente nos últimos trinta anos, no entanto, muitas pessoas ainda não são diagnosticadas. É fundamental seguir as diretrizes diagnósticas para prevenir erros e perda de casos de DC. O tratamento atual consiste principalmente na dieta sem glúten, mas pode haver uma resposta lenta e sintomas persistentes. Quando isso ocorre, é importante reavaliar o diagnóstico original, excluir outras possíveis causas dos sintomas e avaliar a qualidade da dieta sem glúten e a atividade da doença. Além disso, deve-se verificar outros distúrbios que podem causar sintomas parecidos com aqueles da DC, além de possíveis complicações da doença. Espera-se que num futuro não tão distante, existam novas abordagens terapêuticas e formas de prevenir a doença, de modo a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DC e possibilitar uma cura definitiva da doença.

REFERÊNCIAS

ALJADA, B.; ZOHNI, A.; EL-MATARY, W. **The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond.** *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3993, 9 nov. 2021.

AURICCHIO, R.; TRONCONE, R. **Can Celiac Disease Be Prevented?** *Frontiers in Immunology*, v. 12, 14 maio 2021.

CAIO, G. et al. **Celiac disease: a comprehensive current review.** *BMC Medicine*, v. 17, n. 1, 23 jul. 2019.

CALADO, J.; VERDELHO MACHADO, M. **Celiac Disease Revisited.** *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 2, p. 111–124, 17 mar. 2021.

MALAMUT, G.; CORDING, S.; CERF-BENSUSSAN, N. **Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease.** *F1000Research*, v. 8, p. 969, 26 jun. 2019.

MURRAY, J. A.; FREY, M. R.; OLIVA-HEMKER, M. **Celiac Disease.** *Gastroenterology*, v. 154, n. 8, p. 2005–2008, jun. 2018.

SAHIN, Y. **Celiac disease in children: A review of the literature.** *World Journal of Clinical Pediatrics*, v. 10, n. 4, p. 53–71, 9 jul. 2021.

SILVESTER, J. A.; THERRIEN, A.; KELLY, C. P. **Celiac Disease: Fallacies and Facts.** *American Journal of Gastroenterology*, v. 116, n. 6, p. 1148–1155, 17 mar. 2021.

TARAR, Z. I. et al. **The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options.** *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, v. 9, p. 232470962110537, jan. 2021.

VILLANACCI, V. et al. **Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach.** *Pathologica*, v. 112, n. 3, p. 186–196, set. 2020.