

EPIDEMIOLOGIA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CELÍACOS ATENDIDOS EM UMA CLÍNICA PRIVADA NO SUL DO BRASIL

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF CELIAC PATIENTS ASSISTED IN A PRIVATE CLINIC IN SOUTHERN BRAZIL

Enzo Cancelier¹, Mariana Ghizi¹, Camila Correa de Oliveira¹,
Iolanda da Rosa Fontoura¹, Gabriele Braz²**RESUMO**

A doença celíaca (DC) é uma patologia de caráter autoimune decorrente da produção de autoanticorpos após exposição ao glúten, tendo alta morbimortalidade em pacientes não tratados. Logo, é de suma importância conhecer o perfil clínico-epidemiológico desses pacientes para seu diagnóstico precoce. Este estudo caracterizou-se por ser observacional descritivo com coleta de dados de prontuários de 170 pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina de 2016 a 2022. Dentre os resultados, a média de idade foi de $31,45 \pm 11,10$, com maior prevalência no sexo feminino (81,2%). O índice de massa corporal (IMC) de maior predominância foi eutrofia (68,9%), seguido por sobrepeso (13,5%). A história familiar de DC foi encontrada em 16,8% dos casos. A análise sorológica demonstrou positividade em 74,9% e 54,5% dos casos para anticorpos anti-tTG IgA e anti-endomísio IgA, respectivamente. Manifestações gastrointestinais estavam presentes em 94,7% dos pacientes, e 41,1% dos pacientes apresentaram manifestações extraintestinais. Assim, é possível concluir que a maior parte dos celíacos eram do sexo feminino, eutróficos e com significativa história familiar. A manifestação gastrointestinal mais prevalente foi dor abdominal, enquanto as manifestações extraintestinais com os maiores índices foram anemia, cefaleia e

1

¹Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma – SC.

² **Autor para correspondência:** Gabriele Leandro Braz, Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma - SC, e-mail: gabibraz2@hotmail.com

* Todos os autores declaram que o segundo autor contribuiu de igual forma para o desenvolvimento do presente estudo.

fadiga.

Palavras-chave: epidemiologia; doença autoimune; doença celíaca; gastroenterologia; glúten.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune pathology resulting from the production of autoantibodies after exposure to gluten, with high morbidity and mortality in untreated patients. Therefore, it is extremely important to know the clinical-epidemiological profile of these patients for early diagnosis. This study was characterized by being descriptive observational with data collection from medical records of 170 celiac patients treated at a private clinic in the south of Santa Catarina from 2016 to 2022. Among the results, the average age was 31.45 ± 11.10 , with a higher prevalence in females (81.2%). The most prevalent body mass index (BMI) was normal weight (68.9%), followed by overweight (13.5%). A family history of CD was found in 16.8% of cases. Serological analysis demonstrated positivity in 74.9% and 54.5% of cases for anti-tTG and anti-endomysium antibodies, respectively. Gastrointestinal manifestations were present in 94.7% of patients, 41.1% of patients had extraintestinal manifestations. Thus, it is possible to conclude that the majority of celiac patients were female, eutrophic and with a significant family history. The most prevalent gastrointestinal manifestation was abdominal pain, while the extraintestinal manifestations with the highest rates were anemia, headache and fatigue.

Keywords: epidemiology; auto-immune disease; celiac disease; gastroenterology; gluten.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma patologia de caráter autoimune decorrente da produção de autoanticorpos específicos advindos de uma resposta imune exacerbada à exposição ao glúten em indivíduos predispostos¹. Sob tal contexto, o glúten é uma proteína encontrada em especial no centeio, na cevada e no trigo, tendo ocorrido grande aumento de seu consumo, além do aumento da incidência de DC².

A prevalência de DC tem aumentado em decorrência dos avanços

diagnósticos somados ao aumento de causa desconhecida da própria doença nos últimos anos³. Desse modo, a distribuição geográfica da DC é ampla e atinge pacientes racialmente e etnicamente distintos⁴, afetando cerca de 1% da população mundial⁵, havendo diferenças conforme a população estudada⁶.

Do ponto de vista epidemiológico, a DC tem maior prevalência no sexo feminino e em crianças⁷. Ademais, a DC tem maior prevalência em familiares de primeiro e segundo grau. Além disso, tem sido associada a presença de outras doenças autoimunes em um mesmo indivíduo⁸.

Os principais fatores fisiopatológicos envolvidos na DC são o componente genético representado pelo antígeno leucocitário humano (HLA), o autoantígeno transglutaminase tecidual e o glúten como gatilho ambiental⁹. Assim, a interação entre esses fatores é responsável pelo dano à mucosa intestinal, com consequente absorção deficitária de nutrientes, responsável pelos sintomas apresentados¹⁰.

Os pacientes celíacos podem relatar uma variedade de sintomas ou, até mesmo, apresentarem-se assintomáticos¹¹. A enteropatia decorrente da DC pode ter como desfecho manifestações gastrointestinais e indícios de má-absorção¹². Além disso, manifestações extraintestinais estão presentes em até 50% dos celíacos¹³. O risco de desenvolvimento de câncer de intestino delgado em celíacos é trinta vezes maior do que o risco em um indivíduo não celíaco¹⁴, todavia, depende do número de anos da doença não diagnosticada¹⁵. Por essa razão é importante realizar o diagnóstico precocemente, permitindo a prevenção de possíveis complicações¹⁶.

O diagnóstico de DC pode levar anos para ser realizado¹⁷ e envolve a combinação de testes sorológicos específicos e presença de enteropatia no intestino delgado em biópsia¹⁸. Testes sorológicos são considerados os testes de rastreamento, com a confirmação sendo dada pela biópsia intestinal¹⁹. Sob tal perspectiva, o único tratamento para DC é a dieta com restrição total a alimentos que contenham glúten²⁰.

Problemas intestinais, principalmente os de caráter crônico, são responsáveis por inúmeros problemas absorptivos e diminuição da qualidade de vida, dentre os mais prevalentes, destaca-se a DC. Nesse contexto, o estudo do perfil clínico-epidemiológico de celíacos tem grande importância para a compreensão dos fatores que envolvem a DC, podendo, futuramente, aperfeiçoar o conhecimento acadêmico e embasar análises e estudos posteriores. Assim, o presente estudo tem o objetivo de analisar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes celíacos

atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina no período de 2016 a 2022.

MÉTODOS

Estudo observacional descritivo, com avaliação quantitativa e coleta de dados secundários, sendo utilizada como área de estudo uma clínica privada localizada em Criciúma-SC. O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado utilizando-se a fórmula proposta por Medronho (2009)²¹:

Em que, z (1,96) refere-se a estatística normal padronizada bilateral atrelada ao valor de α (0,05); p (0,01) é a prevalência de doença celíaca conforme Ludvigsson e Murray⁵; ϵ (0,05) trata-se do erro amostral máximo tolerável; e n refere-se ao tamanho mínimo da amostra, que resultou em 16 casos anuais e, portanto, 112 casos no período a ser avaliado. Porém, foi possível avaliar todos os prontuários de pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no período de 2016 a 2022, resultando em um total de 170 prontuários cujos dados foram coletados. O critério de inclusão foi a confirmação de DC através dos resultados de biópsias duodenais presentes nos prontuários, enquanto o critério de exclusão foi a ausência de tal confirmação.

Foram coletados de prontuários as seguintes informações: Sexo (feminino, masculino); Idade (anos completos); Índice de massa corporal (baixo peso, eutrofia, sobrepeso, obesidade); História familiar de DC (positiva, negativa, não informado); Anticorpos anti-transglutaminase tecidual IgA (positivo, negativo, não testado); Anticorpos anti-endomísio IgA (positivo, negativo, não testado); Dor abdominal (presente, ausente); Diarreia (presente, ausente); Perda de peso (presente, ausente); Anemia (presente, ausente); Dermatite herpetiforme (presente, ausente); Outros sintomas gastrointestinais (presentes, ausentes); Outros sintomas extraintestinais (presentes, ausentes).

Os dados coletados foram analisados em planilhas do software IBM Statistical Package for the Social Sciences SPSS versão 23.0. A variável quantitativa (idade) foi expressa por meio de média e desvio padrão, e mediana e amplitude interquartil uma vez que apresentou distribuição não normal. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. As análises

inferenciais foram realizadas utilizando-se nível de significância de 0,05, ou seja, confiança de 95%. A investigação da normalidade foi realizada por meio da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov. A pesquisa foi realizada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense, sob parecer número 5.922.538.

RESULTADOS

Após avaliação de 170 prontuários de pacientes celíacos, obteve-se que a média de idade foi de $31,45 \pm 11,10$ anos, com idade mínima coletada de 10 anos e máxima de 72 anos. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino 81,2% (n=138). O estado nutricional de maior predominância foi a eutrofia com 68,9% (n=117), seguida pelo sobrepeso com 13,5% (n=23), e pelo baixo peso e obesidade, ambos com 8,8% (n=15). Em relação à história familiar de DC, entre os prontuários avaliados, 51,1% (n=87) não apresentaram informação sobre história familiar, enquanto 16,8% (n=14) apresentaram-se com história familiar de DC. Na Tabela 1 é possível observar as características epidemiológicas dos pacientes celíacos estudados.

Tabela 1. Perfil epidemiológico de pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina no período de 2016 a 2022

	n (%); Média \pm DP
	n = 170
Idade (anos)	31,45 \pm 11,10
Sexo	
Feminino	138 (81,2)
Masculino	32 (18,8)

Índice de Massa Corporal

Baixo peso	15 (8,8)
Eutrofia	117 (68,9)
Sobrepeso	23 (13,5)
Obesidade	15 (8,8)

História familiar de doença celíaca (n = 83)

Positivo	14 (16,8)
Negativo	69 (83,2)

Nota: A variável idade apresentou distribuição Não Normal após aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$); Mediana = 30, mínimo = 10 e máximo = 72 anos. Abreviação: DP, desvio padrão.

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Quanto à análise sorológica dos pacientes, a qual pode ser observada na Tabela 2, 74,9% (n=101) positivaram para anticorpos anti-tTG IgA, ao passo que 25,1% (n=34) obtiveram resultados negativos. Quanto aos anticorpos anti-endomísio IgA, 54,5% (n=48) tiveram resultados positivos e 45,4% (n=40) possuíram resultados negativos. Todavia, destaca-se que a análise sorológica de ambos os anticorpos não compreende a amostra total, haja visto que 20,5% (n=35) e 48,2% (n=82) dos pacientes não foram testados para anticorpos anti-tTG IgA e anti-endomísio IgA, respectivamente.

Tabela 2. Análise sorológica de pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina no período de 2016 a 2022

	n	n (%)
Anticorpos anti-transglutaminase tecidual	135	
Positivo		101 (74,9)
Negativo		34 (25,1)
Anticorpos anti-endomísio	88	
Positivo		48 (54,5)
Negativo		40 (45,5)

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A Tabela 3 expõe a presença de manifestações gastrointestinais apresentadas pela população estudada, na qual 94,7% (n=161) apresentaram pelo menos uma manifestação gastrointestinal. O quadro clássico completo de doença celíaca esteve presente em 3,7% (n=6) da população, porém dor abdominal, diarreia e perda de peso corresponderam sozinhos respectivamente a 68,3% (n=110), 41,6% (n=67) e 8,7% (n=14). Outros sintomas gastrointestinais, não compreendidos pelo quadro clássico de doença celíaca, estavam presentes em 84,5% (n=136) dos pacientes.

Tabela 3. Presença de manifestações gastrointestinais de pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina no período de 2016 a 2022

	n (%)
	n = 170

Presença de manifestações gastrointestinais	161 (94,7)
Quadro clássico completo de doença celíaca	6 (3,7)
Dor abdominal	110 (68,3)
Diarreia	67 (41,6)
Perda de peso	14 (8,7)
Outras manifestações gastrointestinais	136 (84,5)
Ausência de manifestações gastrointestinais	9 (5,3)

Nota: A soma percentual superior a 100% das variáveis relacionadas às manifestações ocorre devido a presença de mais de uma manifestação em um mesmo indivíduo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A presença de manifestações extraintestinais apresentadas pela população estudada está exposta na Tabela 4, na qual 41,1% (n=70) apresentaram pelo menos uma manifestação extraintestinal, enquanto 58,9% (n=100) não apresentaram nenhuma manifestação extraintestinal. Dentre as manifestações extraintestinais mais prevalentes destacam-se a anemia com 32,8% (n=23), cefaleia com 27,1% (n=19), fadiga com 18,5% (n=13), dermatite herpetiforme com 14,2% (n=10) e artralgia com 11,4% (n=8), além de outros sinais e sintomas com menores prevalências.

Tabela 4. Presença de manifestações extraintestinais de pacientes celíacos atendidos em uma clínica privada no sul de Santa Catarina no período de 2016 a 2022

	n (%)
	n = 170

Presença de manifestações extraintestinais	70 (41,1)
Anemia	23 (32,8)
Cefaleia	19 (27,1)
Fadiga	13 (18,5)
Dermatite herpetiforme	10 (14,2)
Artralgia	8 (11,4)
Estomatite aftosa recorrente	5 (7,1)
Elevação das aminotransferases	5 (7,1)
Vertigem	4 (5,7)
Osteoporose	2 (2,8)
Parada de crescimento	2 (2,8)
Amenorreia	1 (1,4)
Urticária	1 (1,4)
Esplenomegalia	1 (1,4)
Infertilidade	1 (1,4)
Ausência de manifestações extraintestinais	100 (58,9)

Nota: A soma percentual superior a 100% das variáveis relacionadas às manifestações ocorre devido a presença de mais de uma manifestação em um mesmo indivíduo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve o objetivo de analisar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com DC. Assim, dentre as variáveis relacionadas à epidemiologia, destacaram-se com maiores prevalências o sexo feminino e o IMC de eutrofia, além da presença significativa de história familiar de DC e uma média de idade de 31,45 anos. Dentre as variáveis relacionadas aos dados clínicos, houve predomínio de anticorpos anti-tTG IgA positivos, mínima presença da forma clássica completa de DC e a anemia apresentou-se como a manifestação extraintestinal mais prevalente.

A DC pode se desenvolver em qualquer idade, sendo capaz de apresentar-se desde a infância até a faixa etária idosa, com dois picos de incidência, um nos primeiros 2 anos de vida e outro na segunda ou terceira décadas de vida⁹. Este estudo confirmou esses dados, já que a média de idade encontrada foi de 31,45 anos, no qual o indivíduo de maior idade possuía 72 anos ao diagnóstico. Porém não se estabeleceu correlação com o primeiro pico de incidência.

A prevalência de DC é maior na população feminina do que na masculina¹², corroborando com os achados deste estudo, no qual a razão do sexo feminino para o masculino foi de 4:1. Pode-se atribuir a esta diferença a maior procura de serviços médicos por mulheres em detrimento dos homens, devido a confirmação do diagnóstico envolver a realização de biópsia duodenal através de endoscopia digestiva alta, com muitos homens não prosseguindo com o processo diagnóstico por receio do procedimento³. Além disso, por ser uma patologia autoimune, a DC acompanha o padrão de outras doenças autoimunes, ou seja, predomínio no sexo feminino⁶.

Segundo Bathrellou *et al.*¹⁵, pacientes celíacos, em sua maioria, apresentam-se eutróficos, com índices de sobrepeso e obesidade partindo dos 20% até 40%. Favorecendo esses dados, este estudo confirmou que a maior parte dos

pacientes eram eutróficos (68,9%), porém tanto o sobrepeso (13,5%) quanto a obesidade (8,8%) apresentaram menores porcentagens, indo de encontro também aos dados fornecidos por Al-Toma *et al.*²², o qual aponta que pacientes celíacos se apresentam com sobrepeso e obesidade em 28% e 11% dos casos, respectivamente. O provável motivo da diferença entre as porcentagens encontradas reside no fato de que as populações estudadas diferem entre si em relação a hábitos de vida e de alimentação³².

A história familiar positiva de DC é bem documentada na literatura, onde estudos já demonstraram uma frequência de 5% a 20% entre familiares de primeiro grau, conforme Al-Toma *et al.*²² e Cichewicz *et al.*²³. Neste estudo, 16,8% dos pacientes apresentaram história familiar de DC. Essa proporção é superior ao estudo de Singh *et al.*²⁴, o qual aponta para uma prevalência de 7,5%. De acordo com Cortés *et al.*²⁶, a presença dos antígenos HLA DQ2 e DQ8 em celíacos contribui para 35-40% da suscetibilidade genética da doença, apoiando a presença de história familiar.

Conforme D'Avino *et al.*²⁵, o teste sorológico mais utilizado e mais sensível implicado no processo diagnóstico de DC é o anticorpo anti-tTG IgA, enquanto o anticorpo anti-endomísio IgA é o mais específico para a doença, porém com menor utilização. Uma vez que este estudo avaliou somente pacientes com diagnóstico de DC não foi possível avaliar a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos, entretanto, identificou-se que a maioria dos pacientes testados para anticorpos anti-tTG tiveram seus resultados positivos (74,9%), enquanto a testagem para anticorpos anti-endomísio não demonstrou diferença significativa entre pacientes com resultados positivos (54,5%) e negativos (45,5%).

De acordo com Therrien *et al.*²⁷, o quadro clássico de DC inclui dor abdominal, diarreia e perda de peso. Essa forma clássica da doença tem sido cada vez mais incomum²⁸, corroborando com os achados deste estudo, em que o quadro clássico completo esteve presente somente em uma minoria de pacientes (3,7%). Comparativamente ao estudo de Leonard *et al.*²⁹, em que 27,8% e 35,3% dos pacientes apresentaram respectivamente dor abdominal e diarreia, o presente estudo evidenciou um maior número de pacientes com dor abdominal (68,3%) do que pacientes com diarreia (41,6%), além de índices mais altos. Em relação à perda

de peso, este estudo demonstrou sua presença em somente 8,7% dos pacientes, valor menor do exposto por Calado e Machado³¹, que afirmaram uma prevalência de 22%. Assim como já havia sido citado anteriormente em relação ao sobrepeso e obesidade, essas diferenças observadas entre o presente estudo e os estudos supracitados possivelmente ocorreram devido à variação dos hábitos alimentares apresentados pelas populações³², porém, este estudo não avaliou o comportamento alimentar dos pacientes. Além dos sintomas já discutidos, outras manifestações gastrointestinais estavam presentes na maioria dos pacientes (84,5%).

Dentre as manifestações extraintestinais, a anemia foi o sintoma mais prevalente (32,8%), indo ao encontro do que é exposto por Caio *et al.*⁹, no qual até 40% dos pacientes apresentam esse sintoma. Cefaleia e fadiga ocorreram em, respectivamente, 27,1% e 18,5% dos pacientes, valores condizentes pelos expostos por Therrien *et al.*²⁷, que apresentou uma ocorrência de 26% para cefaleia e de até 37% para fadiga. Dermatite herpetiforme é o sintoma dermatológico mais comum de DC²⁷, com uma prevalência de até 20%³¹. Neste estudo, dermatite herpetiforme foi a quarta manifestação extraintestinal mais prevalente, correspondendo a 14,2% dos casos. Artralgia pode ocorrer em 20-30% dos celíacos²⁷, intervalo percentual esse que foi superior ao encontrado em nosso estudo (11,4%). Outros sintomas extraintestinais encontrados neste estudo foram estomatite aftosa, elevação das aminotransferases, vertigem, osteoporose, parada de crescimento, amenorreia, urticária, esplenomegalia e infertilidade, porém com prevalências inferiores a 7,2%.

Como limitação deste estudo pode-se ressaltar que não foi possível realizar a coleta de dados sobre hábitos alimentares dos pacientes celíacos devido a sua inexistência nos prontuários analisados, o que poderia auxiliar o melhor entendimento dos sintomas apresentados por tais pacientes.

CONCLUSÃO

O objetivo do presente estudo foi apresentar uma visão singularizada do perfil clínico-epidemiológico de pacientes com DC, uma condição autoimune desencadeada pela exposição ao glúten em indivíduos predispostos, limitando-se ao atendimento em uma clínica privada. Dessa forma, os resultados revelaram que a DC afeta predominantemente o sexo feminino, embora possa ocorrer em qualquer

faixa etária, com a média de idade dos pacientes avaliados sendo de 31,45 anos. Quanto às manifestações, o estudo destacou a presença de dor abdominal e diarreia, além de sintomas extraintestinais variados. A anemia destacou-se como sintoma extraintestinal mais prevalente, seguida de cefaleia, fadiga e dermatite herpetiforme. Em suma, é importante enfatizar a complexidade da apresentação clínica da DC, o que pode levar a diagnósticos tardios ou a subdiagnósticos, ressaltando a importância da atenção médica para essa condição. Portanto, é fundamental que estudos sobre a DC sigam sendo realizados, apresentando seus aspectos clínicos e epidemiológicos, a fim de aprimorar o diagnóstico precoce e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença.

REFERÊNCIAS

1. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186–96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32074/1591-951X-157>
2. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1797–805. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2021.1990392>
3. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
4. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8)
5. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>

6. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2556–71. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.019>
7. Chaudhry NA, Jacobs C, Green PHR, Rampertab SD. All things gluten: A review. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(1):29–40. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2020.10.007>
8. Tarar ZI, Zafar MU, Farooq U, Basar O, Tahan V, Daglilar E. The progression of celiac disease, diagnostic modalities, and treatment options. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211053704. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1177/23247096211053702>
9. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
10. Rubin JE, Crowe SE. Celiac disease. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):1–16. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.7326/AITC202001070>
11. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac disease pathogenesis: The uncertainties of a well-known immune mediated disorder. *Front Immunol.* 2020;11. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>
12. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
13. Fousekis FS, Katsanos A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol.* 2020;40(4):1049–54. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-019-01254-x>
14. Thompson JS, Mannon P. Celiac disease and the surgeon. *Am J Surg.* 2022;224:332–8. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2022.02.048>

15. Bathrellou E, Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Celiac disease and non-celiac gluten or wheat sensitivity and health in later life: A review. *Maturitas*. 2018;112:29–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.014>
16. El-Metwally A, Toivola P, AlAhmary K, Bahkali S, AlKhathaami A, AlSaqabi MK, et al. The epidemiology of celiac disease in the general population and high-risk groups in Arab countries: A systematic review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6865917. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6865917>
17. Rodrigo L. Celiac disease: A common unrecognized health problem with a very delayed diagnosis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;56(1):9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56010009>
18. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018;39(1):23–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>
19. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):351–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-016-1034-y>
20. Evans S, Cecere J. Celiac disease awareness: Unraveling the secrets of celiac disease. *NASN Sch Nurse*. 2019;34(2):90–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1942602X18802344>
21. Medronho RA. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2009.
22. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619844125>
23. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig Dis Sci*.

2019;64(8):2095–106. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>

24. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(11):1539–48. Disponível em:
https://journals.lww.com/ajg/abstract/2015/11000/risk_of_celiac_disease_in_the_first_and.10.aspx
25. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immuno-pathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021;17(3):269–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2021.1880320>
26. Cortés P, Harris DM, Bi Y. Systematic approach to celiac disease: a comprehensive review for primary providers. *Rom J Intern Med*. 2022;60(2):93–102. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2478/rjim-2022-0002>
27. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac disease: Extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8–21. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000001267>
28. Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:1–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/20587384211008709>
29. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA*. 2017;318(7):647–56. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
30. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal manifestations of celiac disease: Early detection for better long-term outcomes. *Nutrients*. 2018;10(8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10081015>

31. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac disease revisited. GE Port J Gastroenterol. 2022;29(2):111–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000514716>
32. De Andrade LM, Bocca C. Análise comparativa de guias alimentares: proximidades e distinções entre três países. DEMETRA. 2016;11(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12957/demetra.2016.20414>