



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Bruna Gonçalves Selau

Manifestações extra-intestinais na doença celíaca: uma revisão integrativa

Araranguá - SC

2023

Bruna Gonçalves Selau

Manifestações extra-intestinais na doença celíaca: uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Medicina.

Orientador(a): Prof.(a) Cintia Scherer

Araranguá - SC

2023

Selau, Bruna Gonçalves

Manifestações extra-intestinais na doença celíaca : uma revisão integrativa / Bruna Gonçalves Selau ; orientadora, Cintia Scherer, 2023.

47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Doença celíaca. I. Scherer, Cintia. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

Bruna Gonçalves Selau

Manifestações extra-intestinais na doença celíaca: uma revisão integrativa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde
Departamento de Ciências da Saúde
Curso de Medicina

**APÊNDICE 14 – ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO III**

Aos 22 dias do mês de junho de 2023, às _____ horas,
em sessão pública geral deste Campus Universitário, na presença da Banca
Examinadora presidida pelo(a) Professor(a) Leintia Severer
e composta pelos membros
Marcú Welton Borsini e Amanda Pereira Medeiros, o (a) aluno

(a) apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso III intitulado:
Manifestações extra-intestinais na doença celíaca: uma revisão integrativa

como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Graduação em Medicina da UFSC campus Araranguá. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela nota 10,0 do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes. Eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais membros da banca e pelo aluno.

Leintia Severer Presidente da Banca Examinadora

Marcú Welton Borsini Membro 01

Amanda Pereira Medeiros Membro 02

Bruna Gonçalves Aluno

Araranguá - SC, 2023

Dedico este trabalho ao meu irmão, Flávio, por ser minha inspiração diária,
de força, resiliência e genuinidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família, por serem fundação e apoio em todas as minhas empreitadas.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por me acolher durante toda formação acadêmica, possibilitando a realização de meus sonhos, e também por ter sido um segundo lar durante grande parte da minha vida.

À minha orientadora, Cintia Scherer, por todo o auxílio e conhecimento compartilhado durante a elaboração desse trabalho.

À minha mãe, Sandra Letícia, por todo carinho e amparo durante o percurso.

Ao meu irmão, Flávio, por inspirar o tema deste trabalho, bem como tudo que faço.

Meus agradecimentos à professora Arlyse Silva Ditter, por ter reacendido meu amor pela literatura e embalar meus escritos desde nosso primeiro contato, há tantos anos.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que fizeram parte, direta ou indiretamente, da jornada até aqui.

“As respostas nos permitem andar sobre a terra firme. Mas somente as perguntas nos permitem entrar pelo mar desconhecido.” (ALVES, 1994)

RESUMO

Introdução: A doença celíaca é uma enteropatia autoimune precipitada pelo consumo de glúten em indivíduos predispostos. Trata-se de uma doença com mais casos não diagnosticados do que o contrário. Decorre de uma lesão tecidual crônica e imunomediada na mucosa intestinal em resposta a ingestão de glúten, e seu diagnóstico é feito através de sorologia positiva para a doença, biópsia intestinal característica (padrão-ouro) e testes genéticos. Divide-se nas apresentações clínicas clássica, atípica, assintomática, latente e refratária; e apresenta sintomas intestinais e extraintestinais, sendo as últimas mais prevalentes, embora menos conhecidas. O tratamento da doença celíaca é uma dieta livre de glúten por toda a vida. **Objetivo:** Caracterizar as manifestações extraintestinais da doença celíaca. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa, com coleta de dados a partir de um levantamento bibliográfico em diferentes bases de dados: PubMed, MedLine, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “doença celíaca”, “enteropatia glúten induzida”, “espru celíaco”, “espru não tropical”, “esteatorreia”, “manifestações extraintestinais”, “manifestação extraintestinal”. **Resultados:** Foram encontrados 302 artigos, sendo incluídos apenas 28 na revisão. Foram excluídos 198 artigos com base no critério temporal, 51 por não se encaixarem nos critérios de inclusão, 11 por tratarem-se de revisões de literatura, e ainda 14 por não se encaixarem na temática ou não possuírem texto publicado na íntegra nos idiomas propostos. As manifestações analisadas dividiram-se em cutâneas, hematológicas, neurológicas, psiquiátricas, reprodutivas e outras. **Conclusão:** O trabalho apresenta uma variedade de manifestações clínicas relacionadas à doença celíaca, que podem tornar o diagnóstico da patologia um desafio, sobretudo em crianças. O conhecimento acerca dessas apresentações atípicas auxilia no diagnóstico precoce da doença, bem como reduz as morbidades a ela relacionadas.

Palavras-chave: doença celíaca; glúten; manifestações extraintestinais.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Doença celíaca
EMA	Antiendomísio
HLA	Antígeno leucocitário humano
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
T CD4+	Linfócitos T auxiliares
T CD8+	Linfócitos T citotóxicos
tTG	Transglutaminase tecidual
DH	Dermatite herpetiforme
MIH	Hipomineralização do molar incisivo
bpm	Batimentos por minuto
RDW	Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos
DM1	Diabetes melito tipo 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	MATERIAIS E MÉTODOS	18
3	RESULTADOS	20
3.1	MANIFESTAÇÕES GERAIS	20
3.2	ALTERAÇÕES DE PELE E MUCOSAS	24
3.3	ANEMIA	28
3.4	DEMAIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS	30
3.5	ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	32
3.6	ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS	34
3.7	ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS	35
3.8	DEMAIS ALTERAÇÕES	36
4	DISCUSSÃO	38
5	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A – Fluxograma de seleção de artigos	45
	APÊNDICE B – Artigos selecionados	46
	ANEXO A – Normas do periódico	50

1 INTRODUÇÃO

Descrita desde 250 A.C., a doença celíaca é uma enteropatia autoimune precipitada pelo consumo de glúten, em indivíduos predispostos⁽¹⁾. Glúten, o agente precipitador da doença, é uma massa proteica contida em alimentos como trigo, centeio e cevada, amplamente utilizado na culinária ocidental⁽²⁾. A doença tem sido cada vez mais observada, com prevalências globais de 1,4% para sorologia positiva e 0,7% para biópsia indicativa⁽³⁾, no entanto, trata-se ainda de uma doença com mais casos não diagnosticados do que o contrário, em um contexto que se assemelha a um iceberg⁽⁴⁾.

Na DC ocorre uma lesão tecidual crônica e imunomediada na mucosa intestinal em resposta a ingestão de glúten, decorrente de fatores tanto genéticos quanto ambientais⁽⁵⁾. Seu diagnóstico é feito em pacientes sintomáticos ou em grupos de risco, através da sorologia positiva para a doença e biópsia intestinal característica; e ainda têm-se disponíveis testes genéticos, que podem auxiliar em casos selecionados^(6,7).

Diversos sistemas do corpo humano podem manifestar sinais e sintomas clínicos decorrentes da patologia. Dessa forma, pode-se dividir as apresentações clínicas em: clássica, com predominância de sintomas digestivos; atípica, com poucos ou ausentes sintomas gastrointestinais e presença de manifestações extra-intestinais; assintomática; latente e refratária^(8,9). As manifestações extra-intestinais, comumente associadas com a forma atípica, têm prevalência em torno de quinze vezes maior do que as intestinais, e caracterizam-se como: dermatite herpetiforme, anemia, baixa densidade mineral óssea, baixa estatura, acometimentos neurológicos, hepáticos, articulares, entre outros^(10,11).

A doença celíaca relaciona-se com aumento do risco de morbidade e mortalidade⁽¹²⁾. São complicações da DC: neoplasias malignas, como o linfoma intestinal e o adenocarcinoma de intestino delgado; hipoesplenismo, o qual se associa à ocorrência de infecções; doença celíaca refratária^(13-15,1).

O tratamento da doença celíaca é uma dieta livre de glúten vitalícia⁽¹⁶⁾. Os pacientes devem ser monitorados periodicamente quanto à sua adesão ao tratamento, avaliando possíveis sinais e sintomas, alterações laboratoriais e histológicas⁽¹¹⁾. Sugere-se, também, o acompanhamento de um profissional nutricionista, que servirá como guia no complexo caminho da dieta sem glúten, bem como amparar possíveis deficiências que ela pode trazer⁽¹⁶⁾.

Considerando a maior prevalência da forma atípica em relação à forma clássica, observada com os avanços no diagnóstico da doença celíaca, urge um aprofundamento do conhecimento acerca das manifestações extra-intestinais da patologia, uma vez que profissionais de saúde não estão familiarizados a reconhecer ou suspeitar dessa forma da doença. Sabe-se, ainda, que o não tratamento, e o não seguimento da patologia, associa-se a um aumento da morbidade e da mortalidade do paciente. À vista disso, o objetivo principal desse trabalho foi caracterizar as manifestações extra-intestinais da doença celíaca, verificando sua prevalência, apresentação clínica, correlação com formas graves da doença, perfil dos pacientes e dos testes sorológicos, e resposta ao tratamento com a dieta sem glúten.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa, com coleta de dados a partir de um levantamento bibliográfico em diferentes bases de dados. Foi realizado em seis fases, sendo elas: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão⁽¹⁷⁾.

Este estudo estruturou-se a partir do levantamento de dados na literatura científica, através de buscas nas seguintes bases bibliográficas eletrônicas: PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO). Além disso, a busca foi complementada com bases de literatura cinzenta, das quais se citam: Google Acadêmico, ProQuest, UpToDate. Tanto nas bases indexadas quanto na literatura cinzenta as buscas foram realizadas entre agosto e dezembro de 2022.

A primeira etapa do presente estudo compreendeu a escolha da questão norteadora, definida como: “como se caracterizam as manifestações extra-intestinais na doença celíaca?”

Na segunda etapa do projeto, foram identificadas palavras-chave, a partir da plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram usados os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “doença celíaca”, “enteropatia glúten induzida”, “espru celíaco”, “espru não tropical”, “esteatorreia”, “manifestações extraintestinais”, “manifestação extraintestinal”.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; estudos observacionais (longitudinais, transversais, caso-controle e coorte) e relatos de caso; artigos que retratam a temática referente às manifestações extra-intestinais na doença celíaca; artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre os anos de 2017 e 2022; artigos completos disponíveis nas bases de dados supracitadas.

No que se refere aos artigos, não foram incluídos trabalhos sem dados substanciais sobre as manifestações extra-intestinais e que foram publicados no período anterior ao tempo definido no estudo, bem como revisões de literatura sobre assuntos dentro dessa temática. Dessa forma, artigos com quantidade insuficiente de dados qualitativos ou quantitativos sobre os sintomas e sinais clínicos da DC, bem como a seus métodos diagnósticos, foram excluídos da pesquisa. Foram

descartados, ainda, artigos disponibilizados de maneira incompleta, assim como artigos duplicados nas bases de dados.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de agosto e dezembro de 2022. A escolha de artigos foi feita com base nos critérios de inclusão e exclusão, e aqueles incluídos no estudo foram identificados, lidos, minuciosamente analisados e comparados entre si.

Após a coleta, foi feita a análise dos estudos incluídos e interpretação de seus respectivos dados. Os artigos incluídos foram sintetizados em uma tabela, composta pelos seguintes: identificação, características metodológicas e principais resultados; de modo a facilitar o reconhecimento e comparação. As informações obtidas foram, por fim, sintetizadas e interpretadas, e são agora apresentadas nesta revisão.

3 RESULTADOS

Um total de 302 artigos foram encontrados na pesquisa nas bases de dados, mas apenas 28 foram incluídos na presente revisão. O Apêndice A mostra o processo de seleção dos artigos.

Inicialmente foram excluídos 198 artigos, com base no critério temporal (publicados antes de 2017). Após, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos 104 restantes, sendo excluídos adicionais 51, por não encaixarem-se nos critérios de inclusão. Além desses, foram descartadas 11 revisões de literatura. A seguir, foi feita a leitura na íntegra dos 42 artigos restantes, sendo excluídos mais 14 por não se encaixarem na temática ou não possuírem o texto publicado na íntegra nos idiomas supracitados.

O Apêndice B apresenta as características gerais dos artigos selecionados, incluindo ano e revista de publicação, autores, descritores e manifestações analisadas.

3.1 MANIFESTAÇÕES GERAIS

Durante a busca realizada no presente estudo, foram analisados 7 artigos que descrevem diversas manifestações extra-intestinais da doença celíaca, sem uma classificação particular.

Dentre eles, o artigo “Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet”⁽¹⁸⁾, um estudo retrospectivo embasado em prontuários analisados entre janeiro de 2002 e outubro de 2014, na Universidade de Chicago, buscou avaliar a efetividade da dieta livre de glúten nos sintomas extra-intestinais nas populações pediátricas e adultas do local. Foram incluídos pacientes com DC confirmada por biópsia ou IgA acima de 10 vezes o limite superior, sendo analisado IgG em caso de deficiência de IgA; com anticorpo antiendomísio positivo ou dermatite herpetiforme confirmada por biópsia ou sorologia. Da população de 328 pacientes, sendo 157 pediátricos, foram colhidos os seguintes resultados:

- Em relação à população pediátrica, houve proporção de 2:1 entre os sexos feminino e masculino, com idade média ao diagnóstico de 8,9 anos; 60% da população apresentou sintomas extra-intestinais, sendo os mais comuns baixa estatura (33%), fadiga (28%) e cefaleia (20%); os sintomas observados exclusivamente na faixa foram puberdade atrasada e baixa estatura;

observou-se taxas maiores de resolução dos sintomas; dentre os sintomas que não se resolveram – a saber, aumento de enzimas hepáticas e baixa estatura –, a maioria foi em função de condições concomitantes. Ademais, houve melhora com a dieta nos seguintes sintomas: mialgia e estomatite (100%), anemia (84%), irritação na pele (83%), fadiga (81%), artrite (75%), artralgia (71%), cefaleia (71%), distúrbios psiquiátricos (59%).

- Na população adulta, houve proporção de 4:1 entre os sexos feminino e masculino, com idade média ao diagnóstico de 40,6 anos; 62% da população apresentou sintomas extra-intestinais, sendo os mais comuns anemia por deficiência de ferro (48%), fadiga (37%), cefaleia e distúrbios psiquiátricos (ambos com 24%); os sintomas encontrados exclusivamente na faixa foram alopecia, infertilidade, neuropatia e osteoporose. Houve taxa menor de resolução dos sintomas, a saber: anemia 85%, irritação na pele e estomatite 73%, artrite 69%, cefaleia 57%, distúrbios psiquiátricos 56%, artralgia 54%, fadiga 51%, mialgia 50%.
- Por fim, 26% das crianças e 49% dos adultos apresentaram permanência de ao menos 1 sintoma com a aderência à dieta livre de glúten.

O artigo “Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary center”⁽¹⁹⁾, um estudo retrospectivo realizado em um único centro com crianças com diagnóstico de doença celíaca estabelecido, entre os anos de 2014 e 2016, com prontuários como meio de coleta, objetivou a identificação de características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e histológicas de crianças com DC ao diagnóstico e em seu acompanhamento. Foram analisados prontuários de 159 crianças, com idade entre 1 e 17 anos – em média 8,5 –, sendo 68,6% do sexo feminino. Nessa população, 59,7% apresentaram a forma clássica da doença, 25,2% a não clássica, 10,1% a subclínica e apenas 5% apresentaram potencial DC; sendo as apresentações não clássica e subclínica encontradas em crianças com maior idade, em média. Dentre os sintomas gastrointestinais, dor abdominal, diarreia e inchaço foram os mais frequentes. Uma parcela de 23,8% dos pacientes apresentaram histórico familiar positivo para a patologia. O principal sintoma extra-intestinal foi perda de peso (32,2%), seguida de atraso no desenvolvimento e letargia (22,4% cada); anemia encontrada em 23% da população, enquanto deficiência moderada a severa de vitamina D foi observada em 62%; DM 1 foi encontrada em 9,4% dos pacientes; atopia encontrada em 27%. No tocante à

melhora clínica após 12 meses de dieta livre de glúten, essa foi completa em 51% da população, e parcial em 49%. Os valores séricos de IgA tTG normalizaram após 12-30 meses de dieta em 45% dos pacientes. Após 12-18 meses de dieta livre de glúten, 100% obtiveram crescimento e 96% aumento de peso.

O artigo “Immune mediated diseases in patients with celiac disease and their relatives: a comparative study of age and sex”⁽²⁰⁾, um estudo retrospectivo, de coortes, que tem como sujeitos de pesquisa celíacos brasileiros acompanhados pelo mesmo médico entre janeiro de 2012 e janeiro de 2017, com dados coletados por questionário auto-administrado e prontuários, teve como objetivo investigar a prevalência de doenças imunomediadas ao diagnóstico de pacientes com DC e seus parentes de primeiro grau, comparando os achados com base em sexo e idade. Foram incluídos no estudo pacientes com base em sintomatologia, screening positivo com autoanticorpos e confirmação com achados histológicos da mucosa duodenal. Assim, dos 213 pacientes selecionados, houve proporção de 3:1 entre mulheres e homens. Doenças imunomediadas foram encontradas em 60,2% das mulheres e 42,3% dos homens, com especial disparidade entre mulheres e homens na quinta década de vida. A dermatite herpetiforme foi mais observada em homens, enquanto atopia foi mais prevalente em mulheres. A prevalência de doenças imunomediadas em parentes foi de 70,9%, sendo também maior em mulheres.

O artigo “Seronegative celiac disease in brazilian patients: a series of cases”⁽²¹⁾, um estudo retrospectivo embasado em prontuários, analisou pacientes atendidos pelo mesmo médico em uma clínica privada em Curitiba/PR, de 2013 a 2019, com o objetivo de mostrar a importância do diagnóstico correto em casos de DC soronegativos. Foram selecionados 10 casos, diagnosticados com a doença celíaca a partir de sintomatologia, positividade HLA-DQ2 e/ou DQ8 e confirmação por achados histológicos da mucosa duodenal. Deles, todos eram caucasianos, sendo 7 mulheres e 3 homens, com idade média de 30,5 anos. Todos os pacientes apresentaram sintomas clínicos de DC, com diagnóstico confirmado por achados histológicos e positividade HLA-DQ2/DQ8; todos os pacientes, ainda, tinham níveis normais de IgA e anticorpos negativos. Houve ocorrência familiar da patologia em 40% dos pacientes. Foi encontrada osteopenia em 2 mulheres e osteoporose em 2 homens, todos com níveis baixos de vitamina D. Outros sintomas encontrados foram depressão (60%), dor abdominal, distensão abdominal, flatulência e refluxo gastroesofágico (80%); diarreia, constipação, aftas e indigestão em 30%, náusea e

vômitos em 20% dos pacientes. Após 1 ano de dieta sem glúten, 8 pacientes obtiveram melhora sintomática. Nova biópsia foi realizada em 5 casos, e 4 apresentaram melhora na classificação histológica.

O artigo “Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis”⁽²²⁾, uma análise retrospectiva, realizada entre os anos de 2008 e 2015, com 195 pacientes com doença celíaca acompanhados por ao menos 3 anos, procurou avaliar pacientes celíacos adultos, determinando razão da admissão, prevalência de anemia e hipertransaminasemia ao diagnóstico e frequência de doenças autoimunes. Foram incluídos pacientes diagnosticados com DC, com positividade sorológica e histológica, e idade acima de 18 anos. Da população incluída, 77,4% foi do sexo feminino, e a idade média foi de 35,7 anos. Dentre os pacientes, 51,3% foram admitidos por sintomas gastrointestinais, 46,2% por sintomas extra-intestinais, 2,6% por histórico familiar da doença. Um percentual de 60,5% tinha anemia ao diagnóstico, sendo 53,3% por deficiência de ferro, 38,4% de ácido fólico, 25% por deficiência de vitamina B12, e 26,7% tinham anemia de doença crônica. A hipertransaminasemia foi encontrada em 26,7% dos pacientes. Durante o período de reavaliação, 43,1% dos pacientes apresentaram ao menos uma doença autoimune, sendo a mais comum a doença tireoidiana autoimune (25,6%).

O artigo “Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations”⁽²³⁾ trata-se de um estudo de caso, descrevendo um homem de 53 anos, caucasiano, com sintomas neuromusculares – mialgia, parestesia de membros inferiores noturna e câibras – há 3 meses; rash cutâneo facial, descrito como pápulas e vesículas pruriginosas; diarreia crônica; marcada perda ponderal – de 10 kg, marcando 14% do peso corporal – e evidência bioquímica e laboratorial de má absorção, com anemia macrocítica, hipocalemia e baixa proteína sérica. Foi realizada endoscopia digestiva alta, mostrando superfície tubular lisa intestinal, mucosa pálida e pregas finas com bordas serrateadas. À análise histológica, foi descrita marcante atrofia vilosa, hiperplasia criptal, infiltração linfocítica epitelial (classificação Marsh III), sendo feito então o diagnóstico de doença celíaca. O paciente apresentou recuperação clínica total após dieta sem glúten.

O artigo “Extraintestinal manifestations were common in children with celiac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation”⁽²⁴⁾, um estudo retrospectivo realizado na Finlândia,

investigou a presença de manifestações extra-intestinais na doença celíaca na população pediátrica. Para isso, foram observadas 511 crianças portadoras da doença, além de 180 outras com doenças gastrointestinais funcionais. Com base nos prontuários dos participantes, foi descoberto que 62% dos pacientes com DC apresentavam manifestações extra-intestinais, e em 23% das crianças essa manifestação foi a chave para o diagnóstico da doença. Os sintomas mais comuns foram atraso no crescimento (27%) e anemia (18%); os pacientes apresentaram ainda fadiga (8%), sintomas cutâneos (9%, sendo 2% dermatite herpetiforme) e articulares (6%). Foi observada sintomatologia mais severa e maior dano histológico nos participantes com apresentação atípica da doença.

3. 2 ALTERAÇÕES DE PELE E MUCOSAS

No tangente às alterações de pele causadas pela doença celíaca, foram identificados 6 artigos que abordavam esse assunto. Dentre eles, 2 trataram especificamente de dermatite herpetiforme, enquanto os outros 4 trataram de manifestações mais amplas e diversas, também relacionadas ao glúten.

O primeiro dentre os artigos analisados, intitulado “The management of dermatitis herpetiformis by the gastroenterologist. a series of cases”⁽²⁵⁾, trata-se de um estudo retrospectivo realizado em pacientes com diagnóstico de DH confirmado por biópsia de pele, tratados pelo mesmo gastroenterologista em uma clínica privada em Curitiba/PR, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019, sendo excluídos pacientes com demais doenças de pele ou prontuário incompleto. Objetivava investigar o perfil clínico desses pacientes, avaliando sua resposta ao tratamento – dieta livre de glúten por um mês, sendo adicionada dapsona se não houvesse evidência de melhora até então. Dentre os 33 pacientes estudados, sendo 60,6% mulheres e todos caucasianos, surgiram os seguintes resultados: idade média ao diagnóstico de 40,8 anos; envolvimento da pele leve em 33,3% dos pacientes, moderado em 18,2% e severo em 48,5%; dentre as queixas gastrointestinais observadas, 78,7% dos pacientes apresentaram distensão abdominal, 75,7% flatulência, 51,5% RGE; depressão e ansiedade foram observadas em 81,8% da população; anemia em 51,1%, mais frequentemente por deficiência de ferro; osteopenia em 48% dos pacientes, e osteoporose em 8%, sendo maior a prevalência quanto maior idade ao diagnóstico; 100% dos pacientes com alterações à biópsia duodenal; demais doenças imunológicas observadas apenas na população

feminina, sendo elas hipotireoidismo, endometriose e DM 1; e, por fim, 81,2% dos pacientes obtiveram melhora apenas com a dieta sem glúten.

O artigo “Dermatitis herpetiforme como manifestación extraintestinal gluten inducida en la enfermedad celíaca: estudio retrospectivo de pacientes que se asisten en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela”⁽²⁶⁾, um estudo descritivo, observacional, retrospectivo e longitudinal, realizado de julho de 2000 a junho de 2018, teve como sujeitos de pesquisa pacientes atendidos nos serviços de dermatologia e gastroenterologia do Hospital de Clínicas, com diagnóstico de DH confirmado pela histopatologia e/ou imunofluorescência direta. Seu objetivo principal foi mostrar as características dos pacientes com HD e DC atendidos nas policlínicas dermatológicas e gastroenterológicas do hospital em questão. Foram incluídos 15 pacientes, dentre eles 9 do sexo masculino, com idade média ao diagnóstico de 49 anos. No que se refere à apresentação clínica, 5 pacientes demonstraram-se assintomáticos, 6 apresentaram os sintomas clássicos e 4 os atípicos – sendo 2 desses pacientes apresentados com anemia ferropriva apenas. Foram encontradas também alterações reprodutivas nas pacientes femininas: das 6 pacientes do sexo feminino, 4 tiveram abortamentos espontâneos, duas com 2 ou mais ocorrências. Dentre os 15 pacientes, 13 apresentaram DH como sintoma norteador para o diagnóstico de doença celíaca, sendo que todos os 15 apresentaram prurido intenso ao diagnóstico. As lesões apresentaram-se, em ordem decrescente, em cotovelo e joelho, glúteos, coxas, prega interglútea, dorso alto e abdome. Caracterizadas como vesículas em 9 pacientes, pápulas eritematosas em 9 pacientes, bolhas em 3 pacientes, lesões pruridoides em 1 paciente e pústulas também em 1 participante. Em relação ao manejo, 4 participantes foram tratados com dapsona, além da dieta livre de glúten, com resposta rápida da dermatite, e sem efeitos adversos graves. Os demais não retornaram ao ambulatório para reavaliação, ou obtiveram resolução dos sintomas apenas com o manejo dietético.

O artigo “Skin and coeliac disease, a lot to think about: a case series”⁽²⁷⁾ trata-se de um estudo de casos, apresentando três pacientes com manifestações epiteliais distintas.

- O primeiro, um garoto de 10 anos de idade com doença celíaca diagnosticada aos 2 anos de idade, apresentou história de 2-3 dias de nódulos dolorosos na pele, associada a tosse seca; negou febre, perda de peso, anorexia e outros sintomas. Não houve histórico recente de viagem ou infecção, e seu

calendário de vacinação estava completo. Durante a avaliação, destacou-se a ingestão de glúten nos últimos meses. Ao exame físico, apresentou diversas lesões nodulares, eritematosas, dolorosas em membros superiores e inferiores. Apresentou exames laboratoriais e raio-X de tórax dentro da normalidade; sorologias e cultura de fezes negativas; IgA e IgG anti-tTG elevados. Recebeu diagnóstico de paniculite relacionada à doença celíaca, e realizou tratamento com ibuprofeno, repouso e dieta sem glúten. Ao início do tratamento, as lesões começaram a desaparecer, e não houve recorrência do quadro.

- O segundo caso apresentado, uma garota de 4 anos de idade diagnosticada com DC aos 2 anos de idade, foi atendida com histórico de erupção bolhosa não pruriginosa há 5 dias – iniciou com lesão macular em membro superior esquerdo, progredindo rapidamente para erupção bolhosa e espalhando-se para outros membros, glúteo e região lombar. Possuía histórico de paroníquia 15 dias antes do início dos sintomas cutâneos, além de hidrocefalia causada por estenose parcial do aqueduto de Sylvius, estabilizada. Apresentou calendário vacinal completo, e histórico familiar de doença autoimune. Ao exame físico, observou-se bolhas espalhadas, mais pronunciadas em extremidades, nádegas e região lombar; quarto quirodáctilo com sinais inflamatórios, com exsudato purulento; sinal de Nikolsky negativo, sendo a principal hipótese diagnóstica impetigo bolhoso. Foi realizado hemograma completo e busca por parâmetros inflamatórios, ambos normais; culturas sanguíneas e do exsudato negativas, sendo então excluída a suspeita de impetigo. Paciente encaminhada para dermatologia, com suspeita de DH e dermatose bolhosa linear por IgA (LABD). Realizada biópsia das lesões, que confirmou o diagnóstico de LABD. Foi tratada com amoxicilina e clavulanato intravenosos durante 7 dias, sem melhora no 5º dia, sendo adicionado permanganato de potássio e dapsona oral, com desaparecimento gradual das lesões; não houve recorrência.
- O terceiro caso apresentado, um garoto de 13 diagnosticado com DC, foi atendido com história de lesão cutânea pruriginosa em tronco, membros e face há 1 ano. Negou dor, febre ou outros sintomas. À avaliação inicial, ressaltou-se exposição esporádica ao glúten. Ao exame físico, apresentou pele difusamente pruriginosa com lesão macular eritematosa descamativa,

com suspeita diagnóstica de dermatite liquenoide. Realizados testes laboratoriais, normais; IgA e IgG anti-tTG elevados e EMA positivo. A histologia cutânea revelou pitiríase liquenoide crônica. Foi tratado com corticóide tópico e doxiciclina, além da dieta sem glúten. Apresentou melhora dos sintomas após o tratamento, com recorrentes episódios de lesões cutâneas, relacionadas à transgressão da dieta sem glúten.

O artigo “Atypical erythema annulare centrifugum in a child with celiac disease”⁽²⁸⁾, um estudo de caso, apresentou um garoto de 9 anos histórico de lesões de pele crônicas, recorrentes, que apareceram no primeiro ano de vida. Foi avaliado para dermatite atópica e tratado com corticosteróides, sem melhora clínica. Possui histórico negativo para problemas de crescimento, sintomas gastrointestinais, má absorção e doenças infecciosas, autoimunes ou crônicas. O exame físico mostrou lesões de pele eritematosas difusas, não pruriginosas, anulares, em tronco, abdome, pescoço e extremidades. Testes de função da tireoide, triagem autoimune e imunoglobulinas séricas normais. À avaliação bioquímica, observou-se anemia ferropriva moderada. Foi realizada triagem para doença celíaca, com altos níveis de anticorpos anti-tTG e EMA; histologia confirmou o diagnóstico (Marsh III). Biópsia de pele demonstrou infiltrado linfocítico perivascular superficial na derme, hiperqueratose e espongiose focal epidérmica sem deposição de IgA. Iniciada dieta livre de glúten; após 3 meses, houve remissão completa das lesões, com pigmentação pós-inflamatória mínima.

O artigo “Necrotic ulcerative stomatitis in a patient with long-standing celiac disease: a case report”⁽²⁹⁾, relatou a história de uma mulher de 41 anos, admitida febril e desidratada, apresentando edema no lado esquerdo da face, úlcera grande e profunda em lábio inferior. Possui histórico de doença celíaca, com manifestações ocasionais – estomatite aftosa recorrente. Histórico de varicela e sarampo na infância. Relatou astenia nos meses anteriores à apresentação; tratada para distúrbio ansioso e depressivo, com alprazolam. Em dieta desbalanceada, com inchaço e episódios alternados de constipação e diarreia. Negou demais doenças, alterações da pele, região genital e perineal, bem como trauma à cavidade oral. Relatou ciclos menstruais irregulares. Ao exame laboratorial, observou-se contagem de leucócitos aumentada, com neutrofilia; aumento de proteína C reativa; hemoglobina de 8,9 g/dL e hematócrito de 34%. Foi realizado diagnóstico de estomatite necrotizante; iniciada reidratação e amoxicilina intravenosa com

clavulanato e metronidazol, com gradual reabilitação nutricional; chlorhexidine para higiene da cavidade oral. Testes para HIV e demais infecções sexualmente transmissíveis negativos; marcadores tumorais dentro dos valores de referência; anticorpos anti-tTG positivos. Cultura do tecido necrótico revelou *Streptococcus intermedius*. Após 1 semana de tratamento conservador, a condição geral da paciente melhorou significativamente, sendo feito extenso desbridamento da úlcera e reconstrução do defeito resultante; sem recorrências do quadro ou outras manifestações da doença celíaca em avaliações posteriores.

3. 3 ANEMIA

Dentre os artigos analisados, 5 tratavam exclusivamente da anemia, uma comum manifestação extra-intestinal da doença celíaca.

O artigo “Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India”⁽³⁰⁾, um estudo observacional prospectivo, retirou dados de investigação clínica, hematológica e histológica de 103 pacientes norte indianos, com doença celíaca documentada, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013, com o objetivo de estudar a prevalência da anemia em pacientes celíacos. Foram excluídos pacientes em dieta livre de glúten, com doenças causadoras de anemia coexistentes e com sangramentos gastrointestinais. Dos participantes, 53,4% eram mulheres, e a idade média na apresentação foi de 26,15 anos. Com respeito à apresentação clínica da DC, 34% dos pacientes manifestaram a forma clássica da doença, enquanto 66% apresentaram a forma atípica. Anemia foi detectada em 93,2% dos pacientes, com sintomatologia em 71,8%, sendo os sintomas mais proeminentes de fadiga e dispneia. Deficiência de ferro foi encontrada em 81,5% dos pacientes, deficiência de vitamina B12 em 13,6% e de folato em 10,7%. Dos participantes, 16,5% tinham anemia por deficiência nutricionais mistas, e 3,9% anemia de doença crônica. Em avaliação hematológica, a hemoglobina e ferritina média foi significativamente menor em pacientes com atrofia severa em comparação aos com leve atrofia à análise histológica.

Ainda sobre a manifestação anemia, deslocando agora a perspectiva, o artigo “Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents”⁽³¹⁾, um estudo transversal prospectivo, de caso-controle, realizado entre agosto de 2011 e fevereiro de 2013, com 184 crianças em um centro único, objetivou investigar a doença celíaca em pacientes com anemia refratária por

deficiência de ferro. No grupo de portadores de anemia, formado por 92 pacientes que respondem à suplementação com ferro e 45 que não respondem, foram incluídas pessoas com até 18 anos, com hemoglobina baixa para a idade e níveis de ferritina abaixo de 20 ng/mL, e excluídos pacientes com perda sanguínea recente, intolerância à suplementação de ferro ou resposta desconhecida a tal tratamento. O grupo controle foi formado por 47 pacientes saudáveis. Dentre os participantes, 19 obtiveram resultado positivo nos testes sorológicos para DC, sendo 13 portadores de anemia refratária, 5 do grupo da anemia tratada e 1 do grupo saudável. A frequência de teste sorológico positivo foi significativamente maior no grupo da anemia resistente ao tratamento. Foi realizada biópsia nos pacientes com sorologia positiva, não sendo encontrados os achados histológicos típicos, sendo classificados com doença potencial.

O artigo “Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement”⁽³²⁾, um estudo prospectivo que avaliou 50 adultos com anemia por deficiência de ferro e vitamina B12, teve objetivo similar, de estudar a frequência de doença celíaca nesses pacientes e avaliar se a endoscopia magnificada e a FICE (flexible imaging color enhancement) contribuem para esse diagnóstico. Dentre os participantes, 40 foram mulheres, com idade média de 41 anos. Foram diagnosticados com a patologia 20% dos pacientes, sendo 30% entre os homens e 17,5% entre as mulheres. Em relação à sintomatologia da doença celíaca, 30% dos diagnosticados apresentaram sintomas típicos. Não houve diferença significativa em hemoglobina, hematócrito, ferro sérico, ferritina, vitamina B12 e ácido fólico entre os grupos. Inflamação crônica moderada a severa foi significativamente maior em pacientes com DC confirmado histologicamente, assim como as razões de neutrófilos e eosinófilos no epitélio duodenal.

O artigo “Atypical hematological manifestation of celiac disease: A case report of aplastic anemia in a 2-year-old child and review of the literature”⁽³³⁾ trata-se de um estudo de caso. Apresentou um garoto de 2 anos de idade com diarreia, perda de apetite e bicitopenia com anemia normocítica arregenerativa severa. Investigações revelaram anemia aplástica. Observou-se concentrações plasmáticas de anticorpos anti-tTG e anti-gliadina aumentadas; e em análise histológica foi confirmado o diagnóstico de DC. Paciente recebeu transfusão de concentrado de hemácias e iniciou dieta sem glúten, com normalização do quadro.

3. 4 DEMAIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Foram analisados, na presente pesquisa, 4 artigos relacionados às demais alterações hematológicas, tratando-se todos de estudos de caso.

O artigo “Celiac Disease Presenting with Immune Thrombocytopenic Purpura”⁽³⁴⁾ apresentou uma garota de 9 anos com petéquias, equimoses e histórico de doença viral. Ao exame físico, observou-se hepatomegalia, atraso no crescimento, petéquias e equimoses. Histórico negativo para medicações prévias. À análise laboratorial, apresentou leucócitos dentro da normalidade, hemoglobina de 11,4 g/dl, plaquetas de 28.000/mm³, tempo de protrombina 12,1s, INR 1,1, tempo parcial de tromboplastina 28s, AST 174 IU/L, ALT 193 IU/L, LDH 914 U/L, sedimentação de eritrócitos 14/h; níveis de ureia, creatinina, vitamina B12 e ácido fólico normais. Não apresentou evidência de infecção viral, nem tampouco anticorpos anti-nucleares. A aspiração da medula óssea mostrou aumento de megacariócitos maduros e imaturos. Os testes de IgA anti-tTG e anti-endomísio foram positivos para doença celíaca, e a histologia confirmou o diagnóstico, com atrofia vilosa total, linfocitose intraepitelial e hiperplasia criptal na mucosa intestinal. Após 1 mês de dieta sem glúten, a contagem de plaquetas aumentou para 87.000/mm³, chegando a valores normais no 5º mês de tratamento.

O artigo “Concurrent cerebral arterial and venous sinus thrombosis revealing celiac disease - a case report and literature review”⁽³⁵⁾ expôs uma mulher de 40 anos com histórico de diarreia persistente por 4 dias, com hemiplegia direita e estado mental alterado. Ao exame de imagem, observou-se oclusão da artéria cerebral média esquerda e trombose dos seios transversos e sigmoideos e da veia jugular esquerda. A análise laboratorial revelou anemia ferropriva profunda, trombocitose, hiperhomocisteinemia, anticorpos anti-tTG positivos. A histologia duodenal confirmou o diagnóstico de doença celíaca. Paciente iniciou dieta sem glúten por via nasogástrica, com resolução da diarreia em 2 dias. Foi administrada heparina de baixo peso molecular para a trombose venosa, juntamente com AAS e agente redutor de lipídios. Paciente tornou-se lentamente consciente durante as primeiras 2 semanas, sendo capaz de seguir comandos e abrir os olhos espontaneamente, mas com afasia e hemiplegia direita. Foi liberada após 20 dias, recebendo cuidados em casa. Após 2 meses, paciente não teve recorrência da diarreia, e foi capaz de caminhar com assistência e obedecer a comandos, mantendo-se afásica. Seus parâmetros laboratoriais normalizaram.

O artigo “Deep Venous Thrombosis and Bilateral Pulmonary Embolism Revealing Silent Celiac Disease: Case Report and Review of the Literature”⁽³⁶⁾ apresentou um homem de 46 anos, caucasiano, com dispneia e dor pleurítica no peito. Foi referido por anemia, palpitações, lipotímia e desconforto em panturrilha direita; desenvolvidos progressivamente por 2 semanas. Sem histórico de tromboembolismo venoso, tabagismo ou alcoolismo. Ao exame físico, observou-se frequência cardíaca de 103 bpm. Análise laboratorial mostrou anemia severa, teste de sangue oculto nas fezes negativo, teste negativo para hematúria microscópica e alterações hepáticas, troponina I indetectável. Ultrassonografia com Doppler da extremidade inferior direita mostrou trombose venosa profunda. Tomografia computadorizada de tórax com contraste intravenoso mostrou êmbolos pulmonares bilaterais, maiores à direita. Ecocardiograma mostrou leve diminuição na função de ejeção do ventrículo direito. Paciente recebeu heparina IV inicialmente. A pesquisa de hipercoagulabilidade foi negativa. A tomografia computadorizada de abdome não mostrou evidência de malignidade. Apresentou sorologia positiva para DC; endoscopia digestiva alta corroborou o diagnóstico, que foi confirmado por biópsia, mostrando atrofia vilosa parcial com hiperplasia criptal e linfocitose intraepitelial (Marsh 3B). Iniciou dieta sem glúten e suplementação de ferro por 3 meses, com normalização dos parâmetros após esse período.

O artigo “Lane-Hamilton Syndrome: An Illustration of Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease”⁽³⁷⁾ apresenta uma garota de 7 anos com fadiga e palidez por 2 semanas, além de dor abdominal esporádica e disfagia nos dias anteriores à admissão. Teve febre no início dos sintomas. Apresentou calendário vacinal completo e histórico de anemia perniciosa na família. Ao exame físico, mostrou-se taquicárdica (126 bpm) e pálida; à ausculta pulmonar percebeu-se murmúrio de fluxo. Laboratório revelou hemoglobina de 4,1 g/dL, hematócrito de 15,5%, com volume corpuscular médio de 68 fL e amplitude de distribuição (RDW) de 16,7%; contagem de plaquetas de 436.000/mm³. Investigações adicionais revelaram contagem de reticulócitos de 1,8% nível de ferro de 11 mcg/dL, capacidade total de ligação do ferro de 480 mcg/dL e esfregaço de sangue com hemácias levemente hipocrômicas e microcíticas, sem policromatofilia. Com os resultados em mãos, observou-se uma anemia mais severa do que o esperado para o nível de microcitose, indicando perda sanguínea. Foram realizados teste de sangue oculto nas fezes e urinálise, ambos sem alterações. O raio-X de tórax

mostrou marcações intersticiais proeminentes e áreas focais de opacidades nodulares mal-definidas. A tomografia computadorizada de tórax mostrou opacidades sugestivas de hemossiderose pulmonar. O lavado broncoalveolar confirmou a presença de fluido sanguinolento e macrófagos carregados com hemossiderina. Realizada pesquisa etiológica, com IgA anti-tTG elevado, e confirmação por endoscopia digestiva alta e biópsia. Foi firmado, assim, o diagnóstico de síndrome de Lane-Hamilton – a combinação de hemossiderose pulmonar idiopática e DC –. A paciente foi tratada com dieta sem glúten e suplementação de ferro, e apresentou melhora dos sintomas e parâmetros laboratoriais após 1 mês.

3. 5 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Foram observados, nessa pesquisa, 3 artigos relacionados a alterações neurológicas na doença celíaca, tratando-se todos de estudos de caso.

O artigo “Underlying coeliac disease in a case of cerebellar ataxia with unknown etiology”⁽³⁸⁾ apresentou uma mulher de 45 anos, com dificuldade para andar e falar por 2 anos, com exacerbação de ambos 3 meses antes da admissão. Relatou 2 episódios de síncope, ficando inabilitada para levantar-se sozinha. Iniciou fala em sílabas, com posterior incompreensibilidade da fala. Não apresentou histórico de fraqueza, disfagia, cefaleia e borramento da visão; nem tampouco de doenças crônicas, sintomas gastrointestinais ou uso de medicações. Durante o exame, estava consciente e orientada em tempo, espaço e pessoa; seus sinais vitais apresentavam-se estáveis; funções mentais intactas; sem anormalidades dos nervos cranianos; com sensibilidade e força preservadas. Apresentou sinais cerebelares bilaterais, com nistagmo, disdiadococinesia, bradifasia, inabilidade de realizar avaliações de movimento ponta-a-ponta. Investigação bioquímica reportou hemoglobina de 6,8 mg/dL, com hemácias microcíticas e hipocrômicas. Ressonância magnética de cérebro e medula espinhal não mostrou alterações, e estudos de condução nervosa também foram normais. Realizou endoscopia digestiva alta, com recortes das dobras mucosas; biópsia confirmou o diagnóstico de doença celíaca, com hiperplasia criptal, atrofia e linfocitose intraepitelial (Marsh IIIc). Foi iniciada dieta sem glúten e suplementação de ferro, com melhora em 3 meses: aumento da hemoglobina sérica, da fala e da mobilidade, resolução do nistagmo e da disdiadococinesia.

O artigo “Celiac Disease Diagnosed in an Older Adult Patient with a Complex Neuropsychiatric Involvement: A Case Report and Review of the Literature”⁽³⁹⁾ expôs uma mulher de 75 anos, caucasiana, com histórico de distúrbio de deambulação progressivo iniciado aos 65 anos. Relatou rigidez e sensação de peso nos membros inferiores, quedas frequentes e câibras. Notou desaceleração dos movimentos há 2 anos. Recebeu, aos 64 anos, diagnóstico de ciúme patológico e delirante, meses após episódio de psicose aguda, sendo tratada inicialmente com haloperidol e, após 1 ano, aripiprazol. Reportou histórico de hipertensão arterial sistêmica, osteoporose e insônia; em uso de ácido acetil salicílico, ramipril, amilorida-hidroclorotiazida e delorazepam. Faz uso, ainda, de suplementos esporádicos para tratar “inchaço leve”. Ao exame físico, apresentou paraparesia espástica associada com sinais extrapiramidais, cerebelares e neuropáticos, disartria com lentificação da fala, hipomímia, bradicinesia, tremor em repouso, tremor postural bilateral, teste Index nariz positivo, fraqueza muscular distal moderada, hiperreflexia de membros inferiores e sinal de Babinski positivo bilateralmente, marcha instável de base alargada. Paciente sem disfagia, nistagmo, disfunção vesical ou autonômica. À avaliação laboratorial, apresentou anemia normocítica, leve hipoproteinemia e hipoalbuminemia, deficiência de folato severa, e diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 e ferro. Estudos de condução nervosa e eletromiografia documentaram polineuropatia axonal motora com sinais de denervação em membros inferiores; potenciais somatossensoriais e motores mostraram completa ausência de resposta no mesmo local; ressonância magnética do cérebro mostrou gliose periventricular não específica. Ao exame psiquiátrico, mostrou-se lúcida e orientada, com níveis aumentados de tensão à presença do marido; sem sinais de apatia, depressão e ansiedade significativos. Foi realizado rastreio para causas de má absorção, devido à deficiência de folato, com valores elevados de anticorpos anti-tTG e EMA. A histologia duodenal confirmou o diagnóstico de DC (Marsh IIIc). Iniciou dieta sem glúten, associada a suplementação de ácido fólico, com normalização dos anticorpos séricos e níveis de folato após 2 meses. Nos meses seguintes, apresentou melhora na marcha e redução da astenia, com estagnação dos demais sintomas, anteriormente progressivos.

O artigo “Acrodystrophic axonal polyneuropathy with celiac disease: a case report”⁽⁴⁰⁾ exibiu um homem de 41 anos, sofrendo de polineuropatia axonal sensitivomotora simétrica e encefalopatia associada com a doença celíaca,

caracterizada por distúrbios tróficos severos nas extremidades inferiores – úlceras tróficas, hiperkeratose e anidrose –, queixando-se de parestesia e câibras em membros inferiores, parestesias periódicas nos quirodáctilos I a III de ambas mãos, cefaleia e astenia. Por 2 anos, paciente notou queda de pelos nas pernas, adelgaçamento da pele em membros inferiores, aparecimento de áreas de ceratose nos pés. Calosidade no primeiro pododáctilo do pé esquerdo levou a lesão infectada complicada por gangrena na falange terminal, levando a amputação. Apresentou hiperestesia simétrica das articulações metacarpofalangianas, hipoestesia, anestesia e hiperestesia termal a nível do terço médio das pernas; sensibilidade vibratória reduzida; reflexos tendíneos diminuídos nas extremidades inferiores; força reduzida dos músculos flexores da perna; alteração da cognição. Mudanças acrodistróficas nas extremidades decorrentes dos efeitos neurológicos e inflamatórios diretos. Foi realizada biópsia, com classificação de Marsh IIIb. Paciente foi tratado com dieta livre de glúten, em combinação com metilprednisolona em pulso intravenosa e troca de plasma. Após 8 meses de tratamento, foi observada regressão dos sintomas.

3. 6 ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Na presente revisão, foi identificado apenas 1 artigo tendo alterações psiquiátricas na doença celíaca como foco.

O artigo “Anxiety Symptoms in Adult Celiac Patients and the Effect of a Gluten-Free Diet: An Iranian Nationwide Study”⁽⁴¹⁾, um estudo transversal com base em questionários, observou 283 pacientes com idade acima de 15 anos, portadores da DC, assintomáticos, em dieta sem glúten, tratados em 9 centros no Irã entre os anos de 2016 e 2018. O diagnóstico desses pacientes, considerados para a pesquisa, deu-se por análise sorológica e histológica. O estudo buscou investigar o nível de ansiedade em pacientes tratados com a doença. Foram abordados 190 participantes do sexo feminino, compondo 67,1% da população. A idade média dos participantes foi de 32,5 anos. Houve presença de sintomas de ansiedade em 67,8% dos pacientes, com maior prevalência nas mulheres, especialmente no tocante aos sintomas físicos do distúrbio. A duração do tratamento com dieta sem glúten não mostrou influência sobre a prevalência de ansiedade.

3. 7 ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS

Foram encontrados na presente revisão 2 artigos referentes à alterações reprodutivas relacionadas à doença celíaca.

O artigo “Reproductive aspects in brazilian celiac women”⁽⁴²⁾, um estudo retrospectivo realizado com 214 mulheres diagnosticadas com DC e um grupo controle de 286 mulheres, em uma única clínica de gastroenterologia em Curitiba, entre os anos de 2000 e 2017, objetivou a investigação da idade da menarca, menopausa, número de gestações e abortamentos em pacientes celíacas brasileiras. Foram incluídas mulheres acima de 18 anos, com doença celíaca confirmada e seguida por ao menos 5 anos. No grupo controle, foram incluídas pacientes saudáveis, na mesma área geográfica e econômica e com idades similares. Foram excluídas do estudo pacientes com outras doenças que pudessem interferir na fertilidade ou doenças inflamatórias crônicas. As pacientes, com idades entre 18 e 79 anos, sendo a média entre as celíacas de 38,5 anos, e entre as do grupo controle 38,6, apresentaram idade de menarca significativamente diferente, sendo mais tardia nas mulheres com DC. Acerca dos abortamentos, 17,8% das mulheres celíacas reportaram histórico positivo, sendo que cada uma teve entre 1 e 5 episódios, enquanto 9,8% das mulheres saudáveis reportaram tal acontecimento, sendo entre 1 e 3 abortos por mulher. A idade de menopausa e o número de gestações não apresentaram diferenças significativas.

O artigo “Pregnancy and coeliac disease”⁽⁴³⁾ trata-se de um estudo de caso, apresentando uma mulher de 37 anos com histórico de complicações reprodutivas. Gestou por 3 vezes, passando por 1 parto e 2 abortamentos. Em 2014, teve um filho após uma gestação não complicada a termo. Em 2016, passou por gestação complicada por morte fetal às 27 semanas e 4 dias, atribuída a insuficiência placentária. Em 2017, gestou novamente, aconselhada a iniciar AAS entre as semanas gestacionais 12 e 36. Apresentou alguns episódios de sangramento vaginal no primeiro trimestre, sendo descontinuado o AAS. Observado hematoma retroplacentário em ultrassonografia abdominal. Swabs vaginais sem anormalidades. À análise laboratorial, apresentou hemoglobina de 97 g/L, volume corpuscular médio de 77 fL, número de trombócitos elevados. Relatou abortamento às 15 semanas e 4 dias. Excluída trombocitose primária, levantou-se a hipótese de trombocitose secundária à deficiência de ferro. Sorologia positiva para DC, e biópsia duodenal mostrando hipertrofia criptal e atrofia vilosa severa (Marsh IIIB). A paciente foi

tratada com dieta sem glúten, com normalização dos parâmetros laboratoriais. Engravidou novamente, e a gestação cursou sem eventos, com o nascimento de um filho saudável.

3. 8 DEMAIS ALTERAÇÕES

Foram verificados, ainda, 2 artigos sobre outras alterações.

O artigo “Molar incisor hypomineralization and celiac disease”⁽⁴⁴⁾, um estudo de caso controle realizado com 40 pacientes com DC e 40 controles em um único centro, teve como objetivo analisar a ocorrência de hipomineralização do molar incisivo (MIH) em pacientes celíacos. Foram incluídos pacientes diagnosticados previamente com teste positivo de anticorpos IgA anti-endomísio e confirmação por biópsia e sorologia positiva para a doença. No grupo controle, foram incluídos pacientes sem sinais e sintomas gastrointestinais. Foram excluídos pacientes com fluorose, defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário associados a outras doenças sistêmicas e usuários de drogas que possam causar pigmentação na dentina, bem como pacientes em uso de aparelho ortodôntico. Dentre os participantes com doença celíaca, 29 foram mulheres, enquanto no grupo controle foram 28. A idade média dos pacientes foi de 16,5 anos. Quanto à prevalência de MIH, 10 participantes apresentaram a alteração, sendo 8 celíacos. Pacientes com DC apresentaram chance 4,75 vezes maior de MIH em relação ao grupo controle. Dos celíacos, 30 apresentaram a forma clássica da doença, 87 a atípica e 3 eram assintomáticos – todos os pacientes com MIH apresentaram a forma clássica.

O artigo “Should we worry about the eyes of celiac patients?”⁽⁴⁵⁾, um estudo de caso-controle realizado com 42 pacientes pediátricos com DC e 42 saudáveis, buscou avaliar a espessura coroidal subfoveal em pacientes celíacos e correlacionar com a aderência à dieta sem glúten. Os participantes realizaram tomografia de coerência óptica, bem como entrevista e exames sorológicos – que evidenciaram a adesão ou não à dieta sem glúten. Foram excluídos do estudo pacientes com doenças oculares, com parto prematuro e histórico de oxigenoterapia. Dos 42 pacientes celíacos, 27 foram aderentes à dieta, 11 não aderentes e 4 tiveram o diagnóstico por menos de 6 meses, sem a possibilidade de verificar adesão. Adesão à dieta sem glúten foi de 88,2% em crianças menores de 60 meses, e de 57,1% para crianças acima dessa faixa etária. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e de celíacos; nos pacientes com exames sorológicos

negativos (aderentes à dieta), a espessura da coroide subfoveal foi maior do que naqueles com sorologia positiva. A média de espessura foi menor quanto maior o tempo de diagnóstico da doença.

4 DISCUSSÃO

Com base nos dados demonstrados acima, percebe-se que as manifestações extra-intestinais da doença celíaca são, de fato, significativamente prevalentes e muito diversas, tratando-se, por vezes, do sintoma guia para o diagnóstico da doença. Com efeito, Al-Toma *et al.* (2019)⁽³⁾ traz que sua epidemiologia assemelha-se a um iceberg, com mais casos não diagnosticados do que o contrário, e tal achado correlaciona-se com a busca, principalmente, por sua forma clássica, com manifestações intestinais. Não obstante, Calado e Machado (2022)⁽¹¹⁾ demonstram que a relação entre pacientes com a doença diagnosticada e não diagnosticada pode ser de 1:5. Portanto, torna-se indispensável alta suspeita clínica para fazer o diagnóstico da doença, olhando além de seus sintomas clássicos.

A doença celíaca possui ampla variabilidade de manifestações clínicas, que podem aparecer em qualquer fase da vida, podendo acometer trato gastrointestinal, pele, fígado, sistema nervoso, sistema reprodutivo, ossos e sistema endócrino⁽⁹⁾. De fato, na presente pesquisa, observa-se a multiplicidade de pacientes acometidos pela doença, bem como a variedade de apresentações desta.

A literatura traz que as manifestações clássicas da DC são mais comuns em crianças, enquanto em adultos a doença apresenta-se de forma oligossintomática⁽¹¹⁾. No entanto, os artigos reunidos na revisão demonstram que a apresentação atípica se dá também em crianças, principalmente na forma de baixa estatura e fadiga. Portanto, confirma-se que, mesmo na população pediátrica, não deve-se prender ao diagnóstico apenas na ocorrência de sintomas gastrointestinais.

Ainda sobre a epidemiologia da doença, a relação mulher-homem é de 1,5:1⁽¹¹⁾. Isso traduziu-se em grande parte dos estudos analisados, nos quais a maioria das populações tratava-se de pessoas do sexo feminino. Ademais, é importante ressaltar a prevalência de manifestações reprodutivas nesse grupo, como abortamentos mais frequentes⁽⁴⁶⁾. Parecem mais prevalentes na população feminina, similarmente, sintomas ansiosos⁽⁴⁶⁾, achado com o qual o presente estudo corrobora.

Mesmo que raros, alguns pacientes celíacos apresentam testes sorológicos negativos. Nesses casos, compreendendo 5% dos portadores da doença, o atraso do diagnóstico costuma ser significativo⁽⁴⁷⁾. Encontrou-se, no presente estudo, um artigo relacionado à doença celíaca soronegativa, e nesse artigo percebeu-se, no tocante às manifestações extraintestinais, sintomatologia similar à dos soropositivos.

No tangente à gravidade dos sintomas, pôde-se observar, nessa revisão, prevalência maior de sintomas mais severos em pacientes com a apresentação atípica da DC, em especial na população pediátrica.

A dermatite herpetiforme apresentou-se na revisão como um importante sinal da DC, sendo considerada atualmente como sua variante – “doença celíaca de pele”⁽⁴⁸⁾. No presente estudo, foi observada, porém, incidência de outras alterações de pele relacionadas à doença, que não as características lesões bolhosas, com urticária e escoriações, com depósitos de IgA na pele não acometida, em cotovelos, joelhos e nádegas^(48,49). Portanto, destaca-se a necessidade de ter a doença celíaca como diagnóstico diferencial para múltiplas formas de lesões cutâneas, atentando à busca dessa doença quando outro diagnóstico mais plausível for descartado. Além disso, salienta-se que as manifestações de pele, em geral, tendem à remissão completa com a implementação da dieta livre de glúten, informação concordante com a literatura⁽⁴⁶⁾.

A anemia, uma das manifestações extra-intestinais observadas na presente pesquisa, foi um achado prevalente entre pacientes celíacos, em concordância com a literatura⁽¹¹⁾. Aliás, em muitos casos, observou-se como sintoma guia para o diagnóstico da doença. Essa observação traduz-se na bibliografia existente sobre a doença celíaca: Silva e Furlanetto (2010)⁽⁸⁾ afirmam que o diagnóstico da doença deve ser cogitado em todo paciente com anemia ferropriva, bem como diarreia crônica, distensão abdominal, flatulência, osteoporose de início precoce, elevação de transaminases, familiares de primeiro e segundo grau de pacientes com DC, síndrome do intestino irritável, hipocalcemia, deficiência de ácido fólico e vitaminas lipossolúveis. Assim, observou-se ainda alta prevalência de hipovitaminose D, hipovitaminose B12 e deficiência de folato no presente estudo.

Outras manifestações hematológicas também podem aparecer no decorrer da doença celíaca. Dentre os exemplos citados nesse artigo, todos apresentaram melhora à exclusão do glúten da dieta, com permanência de sequelas quando acometidos concomitantemente a outros sistemas – o neurológico, por exemplo.

No que diz respeito às alterações neurológicas, foram encontrados relatos de casos pertinentes a manifestações já bem descritas em relação à doença celíaca. Parecem ser quadros comuns a neuropatia periférica, podendo apresentar-se com astenia, mialgia e câimbras musculares; a ataxia cerebelar; a epilepsia e a migrânea. A dieta sem glúten parece ter resultados positivos nesses quadros^(50,7). Nos relatos

encontrados, porém, observou-se que, ainda que a dieta livre de glúten traga melhorias nos sintomas, as alterações trazidas pela DC apresentam evolução arrastada, deixando por vezes sequelas nos pacientes acometidos.

No tangente às manifestações psicológicas, percebe-se certa complexidade nos achados. Em mulheres celíacas são encontrados níveis mais altos de ansiedade; no entanto, há dificuldade de comprovar se tal achado é inerente à fisiopatologia da doença, ou vêm como consequência aos empecilhos trazidos para o doente em sua vida com a DC. Os demais transtornos psiquiátricos têm ainda menos indícios de correlação com a doença⁽⁴⁶⁾.

No que tange ao tratamento da doença celíaca – dieta sem glúten vitalícia –, este parece ser efetivo na remissão da maioria dos sintomas extra-intestinais⁽¹¹⁾. No entanto, diferentes manifestações apresentam diferentes ritmos de recuperação, podendo necessitar, ainda, de tratamentos coadjuvantes específicos. Finalmente, alguns fenômenos deixam sequelas permanentes – destacando-se os neurológicos. Portanto, torna-se imprescindível o diagnóstico e tratamento precoces da doença, para preservar a saúde e o bem-estar dos pacientes⁽¹¹⁾.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão, realizada com o propósito de realizar uma caracterização das manifestações extra-intestinais da doença celíaca, encontrou diversas informações. Dentre as manifestações encontradas, lista-se as cutâneas, com especial atenção à dermatite herpetiforme, considerada manifestação patognomônica da doença⁽⁹⁾; hematológicas, com enfoque à anemia; neurológicas, que trazem prejuízos duradouros; psiquiátricas, acompanhadas de imenso sofrimento; reprodutivas; e ainda oftalmológicas e odontológicas. Conclui-se, portanto, que a apresentação estudada é, de fato, múltipla, com uma miríade de acometimentos possivelmente relacionados à doença. No tocante à epidemiologia da doença, notou-se, durante a pesquisa, a predominância do sexo feminino em relação às manifestações estudadas.

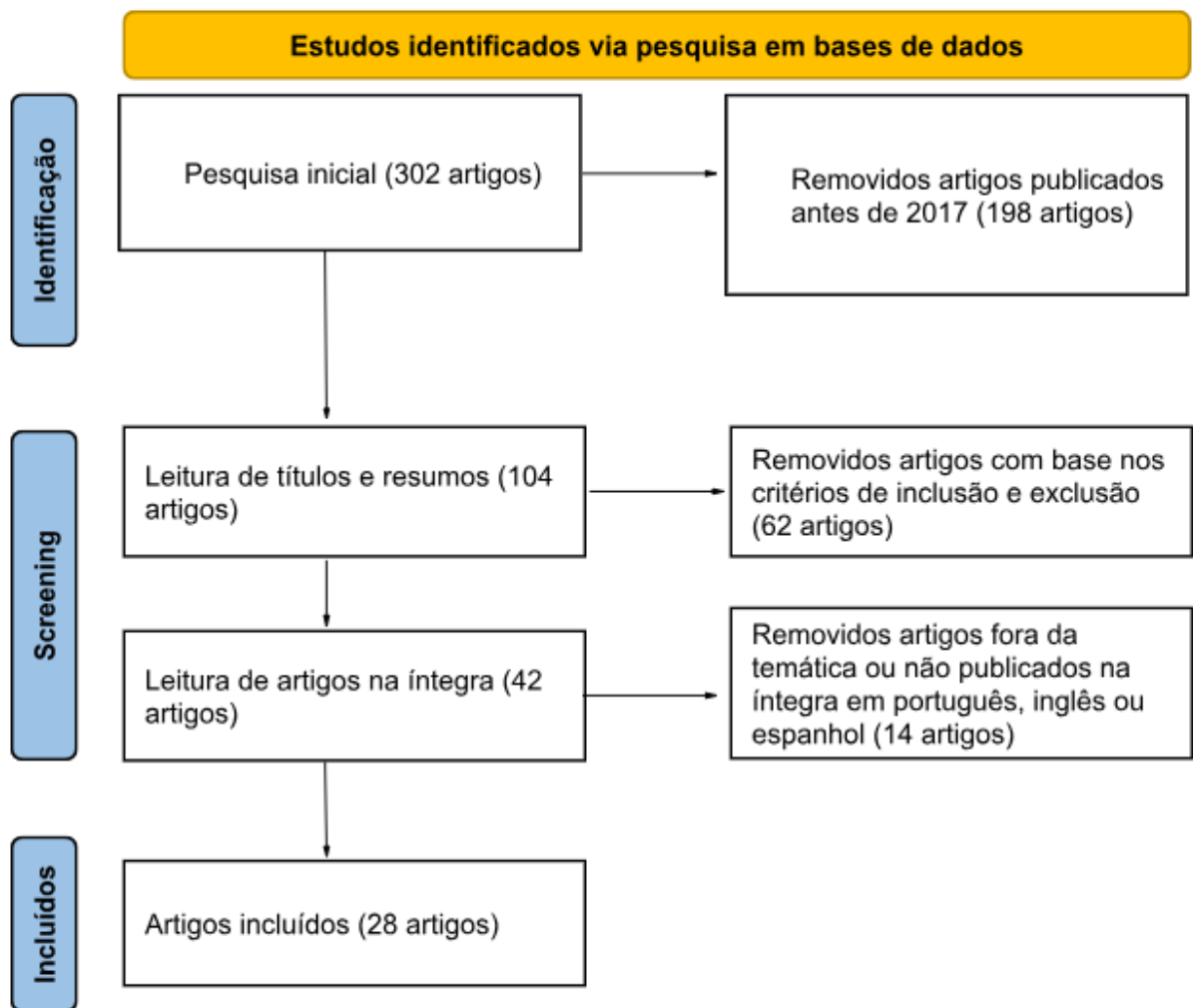
Nesse cenário, entende-se então que o diagnóstico da doença celíaca mantém-se um desafio para a medicina atual, e faz-se necessário olhar atento e vigilante por parte dos profissionais médicos. Outrossim, urge a necessidade de investigação mais aprofundada sobre o assunto, com realização de revisões sistemáticas, que possam mostrar, de maneira objetiva, o panorama atual da doença.

REFERÊNCIAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. janeiro de 2013;62(1):43–52.
2. Wieser H. The precipitating factor in coeliac disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. junho de 1995;9(2):191–207.
3. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. junho de 2018;16(6):823–836.e2.
4. 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*. junho de 2019;7(5):583–613.
5. Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease: A Review. *JAMA Pediatr*. 1º de março de 2014;168(3):272.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. maio de 2013;108(5):656–76.
7. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*. março de 2019;61:15–24.
8. Silva TS da G e, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):122–6.
9. Bai JC, Ciacci C, Corazza GR, Fried M, Olano C, Rostami-Nejad M. Doença celíaca. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*; 2016. 35 p.
10. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. dezembro de 2014;14(1):194.
11. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac Disease Revisited. *GE Port J Gastroenterol*. 2022;29(2):111–24.
12. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, 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*. janeiro de 2005;40(1):1–19.
13. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. dezembro de 2007;7(1):8.
14. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, Borsotti E, Zingone F, Ciacci C, et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: A retrospective multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. março de 2014;46(3):227–30.
15. Caraceni P, Benazzi B, Caio G, Zaccherini G, Domenicali M, Volta U. Hyposplenism as a cause of pneumococcal meningoenzephalitis in an adult patient with coeliac disease. *Ital J Med*. 7 de março de 2013;124–7.
16. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease: Symposium: Management of CD. *Journal of Internal Medicine*. junho de 2011;269(6):560–71.
17. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*. março de 2010;8(1):102–6.

18. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. julho de 2017;65(1):75–9.
19. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. REVIEW OF CELIAC DISEASE PRESENTATION IN A PEDIATRIC TERTIARY CENTRE. *Arq Gastroenterol*. março de 2018;55(1):86–93.
20. Kotze LM da S, Kotze LR, Moreno I, Nisihara R. IMMUNE MEDIATED DISEASES IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE AND THEIR RELATIVES: A COMPARATIVE STUDY OF AGE AND SEX. *Arq Gastroenterol*. dezembro de 2018;55(4):346–51.
21. Kotze LMS, Utiyama SRR, Kotze LR, Nisihara R. SERONEGATIVE CELIAC DISEASE IN BRAZILIAN PATIENTS: A SERIES OF CASES. *Arq Gastroenterol*. junho de 2021;58(2):214–6.
22. Binicier OB, Tosun F. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis. *Rev Assoc Med Bras*. janeiro de 2020;66(1):55–60.
23. Nunes G, Barosa R, Patita M, Fernandes V, Gonçalves D, Fonseca J. Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24(6):292–5.
24. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. abril de 2019;108(4):681–7.
25. Kotze LM da S, Kotze LR, Purim KSM, Nisihara R. THE MANAGEMENT OF DERMATITIS HERPETIFORMIS BY THE GASTROENTEROLOGIST. A SERIES OF CASES. *Arq Gastroenterol*. outubro de 2021;58(4):429–32.
26. Dermatitis herpetiforme como manifestación extraintestinal gluten inducida en la enfermedad celíaca: estudio retrospectivo de pacientes que se asisten en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. *RMY [Internet]*. 22 de junho de 2022 [citado 29 de maio de 2023];38(1). Disponível em: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/841/825>
27. Vaz SO, Franco C, Santos P, Amaral R. Skin and coeliac disease, a lot to think about: a case series. *BMJ Case Reports*. 4 de janeiro de 2018;bcr-2017-222797.
28. Votto M, De Filippo M, Licari A, Caimmi S, Marseglia GL, Davidovich S, et al. Atypical erythema annulare centrifugum in a child with celiac disease. *Clinical Case Reports*. julho de 2021;9(7):e04441.
29. Kovačić M, Kovačić I, Veršić M. Necrotic ulcerative stomatitis in a patient with long-standing celiac disease: a case report. *Croat Med J*. outubro de 2021;62(5):518–22.
30. Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India: Anemia in celiac disease. *JGH Open*. outubro de 2018;2(5):196–200.
31. Shahriari M, Honar N, Yousefi A, Javaherizadeh H. ASSOCIATION OF POTENTIAL CELIAC DISEASE AND REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arq Gastroenterol*. março de 2018;55(1):78–81.
32. Akay S, Binicier OB, Cakir E, Akar H. Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement. *Rev Assoc Med Bras*. junho de 2020;66(6):818–23.
33. Graffenried T, Rizzi M, Russo M, Nydegger A, Kayemba-Kay's S. Atypical hematological manifestation of celiac disease: A case report of aplastic anemia in a 2-year-old child and review of the literature. *Pediatr Invest*. junho de 2021;5(2):159–62.

34. Sarbay H, Cosan Sarbay B, Akin M, Kocamaz H, Tosun MS. Celiac Disease Presenting with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Case Reports in Hematology*. 2017;2017:1–3.
35. Alhosain D, Kouba L. Concurrent cerebral arterial and venous sinus thrombosis revealing celiac disease- a case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. dezembro de 2020;20(1):327.
36. Domic I, Martin S, Salfiti N, Watson R, Alempijevic T. Deep Venous Thrombosis and Bilateral Pulmonary Embolism Revealing Silent Celiac Disease: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2017;2017:1–8.
37. Reed AW, Dabrowski A, Joseph S, Paranjape SM, Karwowski C. Lane-Hamilton Syndrome: An Illustration of Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. novembro de 2020;59(13):1195–8.
38. Jain D, Bhaduri G, Giri K, Balania V, Jain P. Underlying coeliac disease in a case of cerebellar ataxia with unknown etiology. *Arch Clin Cases*. março de 2019;06(01):22–5.
39. Falato E, Capone F, Ranieri F, Florio L, Corbetto M, Taffon C, et al. Celiac Disease Diagnosed in an Older Adult Patient with a Complex Neuropsychiatric Involvement: A Case Report and Review of the Literature. *Brain Sciences*. 3 de julho de 2020;10(7):426.
40. Bardakov SN, Tran MD, Lapin SV, Moshnikova AN, Kalinina EU, Bogdanova EG, et al. Acrodystrophic axonal polyneuropathy with celiac disease: a case report. *J Med Case Reports*. dezembro de 2021;15(1):615.
41. Rostami-Nejad M, Taraghikhah N, Ciacci C, Pourhoseingholi MA, Barzegar F, Rezaei-Tavirani M, et al. Anxiety Symptoms in Adult Celiac Patients and the Effect of a Gluten-Free Diet: An Iranian Nationwide Study. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):42–8.
42. Kotze LM da S, Mallmann A, Miecznikowski RC, Chrisostomo KR, Kotze LR, Nisihara R. REPRODUCTIVE ASPECTS IN BRAZILIAN CELIAC WOMEN. *Arq Gastroenterol*. fevereiro de 2020;57(1):107–9.
43. Boers K, Vlasveld T, van der Waart R. Pregnancy and coeliac disease. *BMJ Case Rep*. dezembro de 2019;12(12):e233226.
44. Kuklik HH, Cruz ITSA, Celli A, Fraiz FC, Assunção LR da S. MOLAR INCISOR HYPOMINERALIZATION AND CELIAC DISEASE. *Arq Gastroenterol*. junho de 2020;57(2):167–71.
45. Doğan G, Şen S, Çavdar E, Mayalı H, Cengiz Özyurt B, Kurt E, et al. Should we worry about the eyes of celiac patients? *European Journal of Ophthalmology*. setembro de 2020;30(5):886–90.
46. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clinic Rev Allerg Immunol*. outubro de 2019;57(2):226–43.
47. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Digestive and Liver Disease*. setembro de 2016;48(9):1018–22.
48. Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. junho de 1995;9(2):371–93.
49. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *British Journal of Dermatology*. março de 1997;136(3):315–8.
50. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *The Lancet Neurology*. março de 2010;9(3):318–30.

APÊNDICE A – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ARTIGOS

APÊNDICE B – ARTIGOS SELECIONADOS

Título	Autores	Ano	Revista	Palavras-chave	Tipo de estudo	Manifestações
Acrodystrophic axonal polyneuropathy with celiac disease: a case report	BARDAKON, S N; TRAN, Minh Duc; LAPIN, SV; MOSHNIKOVA, A N; KALININA, E U; BOGDANOVA, E G; BOLEKHAN, A V; GAVRILUK, B L	2021	Journal of medical case reports	Axonal polyneuropathy; Celiac disease; Membrane plasma exchange; Transglutaminase; Trophic disorders	Estudo de caso	Alterações neurológicas
Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations	NUNES, Gonçalo; BAROSA, Rita; PATITA, Marta; FERNANDES, Vítor; GONÇALVES, Diogo; FONSECA, Jorge	2017	GE Portugues e Journal of Gastroenterology	Celiac disease; Extraintestinal manifestations; Gluten	Estudo de caso	Manifestações gerais
Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India	BERRY, Neha; BASHA, Jahangeer; VARMA, Neelam; VARMA, Neelam; VARMA, Subhash; PRASAD, Kaushal Kishor; VAIPHEI, Kim; DHAKA, Narendra; SINHA, Saroj K; KOCHHAR, Rakesh	2018	JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology	Anemia; celiac disease; endoscopy; iron deficiency	Estudo prospectivo	Anemia
Anxiety Symptoms in Adult Celiac Patients and the Effect of a Gluten-Free Diet: An Iranian Nationwide Study	ROSTAMI-NEJAD, Mohammad; TARAGUIKHAH, Nazanin; CIACCI, Carolina; POURHOSEINGHOLI, Mohamad Amin; BARZEGAR, Farnoush; RAZAEI-TAVIRANI, Mostafa; ALDULAIMI, David; ZALI, Mohammad Reza	2020	Inflammatory intestinal diseases	Anxiety; Celiac disease; Gluten-free diet; Iran; Zung Self-Rating Anxiety Scale	Estudo transversal	Ansiedade e depressão
Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents	SHAHRIARI, Mahdi; HONAR, Naser; YOUSEFI, Ali; JAVAGERIZADEH, Hazhir	2018	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca; Deficiência de ferro, complicações; Anemia ferropriva; Testes sorológicos	Estudo prospectivo	Anemia ferropriva refratária
Atypical erythema annulare centrifugum in a child with celiac disease	VOTTO, Martina; FILIPPO, Maria De; LICARI, Amelia; CAIMMI, Silvia; MARSEGLIA, Gian Juigi; DAVIDOVICH, Shay; SLAWATYNIEC. Iga; FRATICELLI, Sara; BARRUSCOTTI, Stefania; BRAZZELLI, Valeria	2021	Clinical case report	Celiac disease; erythema annulare centrifugum; gluten-free diet; pediatrics; skin biopsy	Estudo de caso	Eritema anular centrifugo
Atypical hematological manifestation of celiac disease: A case report of aplastic	GRAFFENRIED, Thea von; RIZZI, Mattia; RUSSO, Michel; NYDEGGER, Andreas; KAYEMBA-KAY'S, Simon	2021	Pediatric investigation	Aplastic anemia; Celiac disease; Child; Gluten-free diet	Estudo de caso	Anemia aplástica

anemia in a 2-year-old child and review of the literature						
Celiac Disease Diagnosed in an Older Adult Patient with a Complex Neuropsychiatric Involvement: A Case Report and Review of the Literature	FALATO, Emma; CAPONE, Fioravante; RANIERI, Federico; FLORIO, Lucia; CORBETTO, Marzia; TAFFON, Chiara; NIOLU, Cinzia; LOZENZO, Giorgio Di; LAZZARO, Vincenzo Di	2020	Brain Sciences	Celiac disease; spastic paraparesis; delusional jealousy	Estudo de caso	Distúrbio neurológico complexo; polineuropatia axonal motora; ciúme patológico e delirante
Celiac Disease Presenting with Immune Thrombocytopenic Purpura	SARBAY, Hakan; SARBAY, Billur Cosan; AKIN, Mehmet; KOCAMAZ, Halil; TOSUN, Mahya Sultan	2017	Case reports in hematology	-	Estudo de caso	Trombocitopenia imune
Concurrent cerebral arterial and venous sinus thrombosis revealing celiac disease- a case report and literature review	ALHOSAIN, Dalia; KOUBA, Lamia	2020	BMC gastroenterology	Arterial thrombosis; Case report; Celiac disease; Stroke; Venous sinus thrombosis	Estudo de caso	Trombose arterial e de seios venosos cerebrais
Deep Venous Thrombosis and Bilateral Pulmonary Embolism Revealing Silent Celiac Disease: Case Report and Review of the Literature	DUMIC, Igor; MARTIN, Scott. SALFITI, Nadim; WATSON, Robert; ALEMPIJEVIC, Tamara	2017	Case reports in gastrointestinal medicine	-	Estudo de caso	Trombose venosa profunda; embolia pulmonar
Dermatitis herpetiforme como manifestación extraintestinal gluten inducida en la enfermedad celíaca: estudio retrospectivo de pacientes que se asisten en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela	LIZARRAGA, Mariana; ECHENAGUSÍA, Pilar; MAGLIANO, Julio; BAZZANO, Carlos; ASUAGA, Miguel Martínez	2022	Revista Médica del Uruguay	Doença Celíaca; Dermate Herpetiforme	Estudo retrospectivo	Dermatite herpetiforme
Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis	BINICIER, Omer Burcak; TOSUN, Ferahnaz	2020	Revista da Associação Médica Brasileira	Doença celíaca; Adulto; Doenças autoimunes; Anemia	Estudo retrospectivo	Anemia; hipovitaminose; hipertransaminasemia
Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet	JERICHO, Hilary; SANSOTTA, Naire; GUANDALINI, Stefano	2017	Journal of pediatric gastroenterology and nutrition	-	Estudo retrospectivo	Baixa estatura; fadiga; cefaleia; hipertransaminasemia; mialgia; estomatite; anemia; sintomas cutâneos; artrite; distúrbios psiquiátricos; alopecia; infertilidade; neuropatia;

						osteoporose
Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation	NURMINEN, Samuli; KIVELÄ, Laura; HUHTALA, Heini; KAUKINEN, Katri; KURPPA, Kalle	2019	Acta paediatrica	Coeliac disease; Extraintestinal manifestations; Histology; Paediatric; Serology	Estudo retrospectivo	Baixa estatura; anemia; fadiga; sintomas cutâneos; neurológicos; articulares
Immune mediated diseases in patients with celiac disease and their relatives: a comparative study of age and sex	KOTZE, Lorete Maria da Silva; KOTZE, Luiz Roberto; MORENO, Isabela; NISIHARA, Renato	2018	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca; Doenças autoimunes; Fatores sexuais; Fatores etários; Dermatite herpetiforme	Estudo retrospectivo	Dermatite herpetiforme; atopia
Lane-Hamilton Syndrome: An Illustration of Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease	REED, Anna; DABROWSKI, Ania; JOSEPH, Shelly; PARANJAPE, Shruti; KARWOWSKI, Christine	2020	SAGE journals: clinical pediatrics	-	Estudo de caso	Síndrome de Lane-Hamilton
Molar incisor hypomineralization and celiac disease	KUKLIK, Helen Helene; CRUZ, Izabela Taiatella Siqueira Alves; CELLI, Adriane; FRAIZ, Fabian Calixto; ASSUNÇÃO, Luciana Reichert da Silva	2020	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca; Desmineralização do dente, etiologia; Dente molar; Incisivo; Dentição permanente	Estudo de caso-controle	Alterações de esmalte dentário
Necrotic ulcerative stomatitis in a patient with long-standing celiac disease: a case report	KOVACIC, Marijan; KOVACIC, Ivan; VERSIC, Matea	2021	Croatian medical journal	-	Estudo de caso	Estomatite ulcerativa
Pregnancy and coeliac disease	BOERS, Kim; VLASVELD, Tom; WAART, Roxy van der	2019	BMJ case reports	Coeliac disease; haematology (incl blood transfusion); pregnancy; reproductive medicine	Estudo de caso	Abortamentos recorrentes; trombocitopenia
Reproductive aspects in brazilian celiac women	KOTZE, Lorete Maria da Silva; MALLMANN, Andyara; MIECZNIKOWSKI, Rebeca C; CHRISOSTOMO, Kadija Rahal; KOTZE, Luiz Roberto; NISIHARA, Renato	2020	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca; Aborto espontâneo; Menarca	Estudo retrospectivo	Alteração na menarca; abortamentos recorrentes
Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary center	OLIVEIRA, Gracinda Nogueira; MOHAN, Rajiv; FAGBEMI, Andrew	2018	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca, diagnóstico; Criança; Testes sorológicos	Estudo retrospectivo	Perda de peso; atraso no desenvolvimento; letargia; anemia; hipovitaminoses
Seronegative celiac disease in brazilian patients: a series of cases	KOTZE, Lorete Maria da Silva; UTIYAMA, Shirley R R; KOTZE, Luiz Roberto; NISIHARA, Renato	2021	Arquivos de Gastroenterologia	Doença celíaca; auto anticorpos; diagnóstico	Estudo retrospectivo	Osteopenia; osteoporose; hipovitaminose D; estomatite; depressão

Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement	AKAY, Seval; BINICIER, Omer Burcak; ÇAKIR, Ebru; AKAR, Harun	2020	Revista da Associação Médica Brasileira	Doença celíaca; Deficiência de vitamina B 12; Deficiência de ferro; Aumento da imagem/métodos; Processamento de imagem assistida por computador	Estudo prospectivo	Anemia; hipovitaminose B12; deficiência de ferro
Should we worry about the eyes of celiac patients?	DOGAN, Güzide; SEN, Semra; ÇAVDAR, Ercüment; MAYALI, Hüseyin; ÖZYURT, Beyhan Cengiz; KURT, Emin; Kasirga, Erhun	2020	European journal of ophthalmology	Celiac; choroid; extraintestinal involvement; eye; optical coherence tomography	Estudo de caso-controle	Alterações oftalmológicas
Skin and coeliac disease, a lot to think about: a case series	VAZ, Sara; FRANCO, Catarina; SANTOS, Catarina; AMARAL, Raquel	2018	BMJ case reports	Coeliac disease; dermatology; paediatrics	Estudo de caso	Paniculite; dermatose bolhosa linear por IgA; pitíriase liquenoide crônica
The management of dermatitis herpetiformis by the gastroenterologist: a series of cases	KOTZE, Lorete Maria da Silva; KOTZE, Luiz Roberto; PURIM, Katia Sheylla Malta; NISHIHARA, Renato	2021	Arquivos de Gastroenterologia	Dermatite herpetiforme; queixas; tratamento	Estudo de caso	Dermatite herpetiforme
Underlying coeliac disease in a case of cerebellar ataxia with unknown etiology	JAIN, Deepak; BHADURI, Gourab; GIRI, Kajaree; BALANIA, Vikas; JAIN, Promil	2021	Archive of clinical cases	Ataxia; coeliac disease; gluten; malabsorption	Estudo de caso	Ataxia cerebelar

ANEXO A – NORMAS DO PERIÓDICO

FORMATO

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título em inglês e português. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 2) Nomes dos autores e suas afiliações. Não insira cargos, funções ou adjetivos.
- 3) Para cada autor deve ser descrita **em inglês** a sua participação no estudo. As contribuições são, por exemplo: coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto, análise estatística, etc.
- 4) Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado.
- 5) Orcid de todos os autores.
- 6) Declarar se há ou não conflito de interesse, subsídio ou outro apoio financeiro; os patrocinadores devem ser declarados.
- 7) Resumo estruturado (Contexto, Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusão). O Resumo deve ser enviado tanto em inglês como em português (de 200 a 600 palavras). Abreviações, notas e referências devem ser evitados. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 8) Descritores (de 3 a 10). Utilize sempre termos da lista Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE. Informação disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. A pesquisa também pode ser feita no portal Descritores em Ciências da Saúde, em “Consulta ao DeCS”, disponível em: <http://decs.bvs.br/>
- 9) Recomendamos a seguinte divisão dentro do artigo: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos.
- 10) Todos os colaboradores que não sejam autores podem ser mencionados na seção de Agradecimentos.
- 11) Referências – A **Arquivos de Gastroenterologia** adota as normas Vancouver. Texto completo em: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Cite as referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de citação, entre

parênteses. Para até seis autores, todos devem ser citados. Para mais de seis autores, inclua “et al.”.

12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexadas ao artigo em JPG ou PNG. Se estiverem dentro do artigo, devem vir ao fim, após as referências. Nunca devem ser colocadas no meio do texto.

13) Tabelas (em formato Microsoft Word ou Excel) – Intitula-se Tabela apenas quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas em notas de rodapé da tabela.

14) Figuras – Nomeie como “Figura” sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um pequeno texto sobre o assunto.