



DOENÇA CELÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

CELIAC DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF IMMUNOPATHOLOGICAL, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS

ENFERMEDAD CELÍACA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ASPECTOS INMUNOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-005>

Data de submissão: 03/10/2025

Data de publicação: 03/11/2025

Michelle Ribeiro dos Santos
Médica

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campos Rio Verde
Residente de Pediatria pela Santa Casa da Misericórdia de Franca
E-mail: michellesantos101@hotmail.com

Lara Dorneles Saud
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: larasaud@hotmail.com

Ana Clara Silveira Silva e Souza
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: Ana.clara.silveira.23@gmail.com

Ghabrielly Vitória Rodrigues Santos
Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: ghabriellysantos7@gmail.com

Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão
Orientadora
Médica Pediatra, Pós-graduada em Cuidados paliativos pediátricos, UTI pediátrica e neonatal e Nutrição pediátrica, atuando como docente do curso de medicina e da residência de pediatria da Santa Casa da Misericórdia de Franca
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: Maria Eugênia _059@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: O propósito central deste estudo reside na análise da produção acadêmica concernente à Doença Celíaca, com o intuito de elucidar suas principais manifestações clínicas, as comorbidades mais recorrentes e os métodos terapêuticos predominantes empregados no manejo dessa enfermidade. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática voltada à compreensão dos aspectos fundamentais

da Doença Celíaca. A investigação foi orientada pela seguinte indagação: “Quais são as manifestações clínicas, as patologias associadas e as estratégias de tratamento da Doença Celíaca em pacientes pediátricos, à luz das evidências disponíveis na literatura científica?”. Para responder a essa questão, efetuaram-se buscas na base de dados PubMed, utilizando três descritores combinados por meio do operador booleano “AND”. A pesquisa resultou em 268 publicações, das quais 17 foram selecionadas para compor o corpus analítico. Resultados: A Doença Celíaca (DC) configura-se como uma afecção imunomediada que compromete o trato gastrointestinal, podendo desencadear uma variedade de sintomas, inclusive manifestações extraintestinais. O diagnóstico é estabelecido por meio de exames sorológicos e biópsias, sendo a exclusão do glúten da dieta o único tratamento comprovadamente eficaz. A observância estrita à dieta isenta de glúten revela-se essencial para a recuperação clínica, embora sua adesão possa variar entre os pacientes, influenciando diretamente a saúde em longo prazo. Conclusão: A DC apresenta correlação com outras enfermidades de natureza autoimune e genética, demandando acompanhamento clínico contínuo e suporte multidisciplinar para assegurar o bem-estar integral dos indivíduos acometidos.

Palavras-chave: Doença Celíaca. Pediatria. Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Objective: The central purpose of this study lies in the analysis of academic production concerning Celiac Disease, with the aim of elucidating its main clinical manifestations, the most recurrent comorbidities and the predominant therapeutic methods used in the management of this disease. **Methodology:** This is a systematic review aimed at understanding the fundamental aspects of Celiac Disease. The investigation was guided by the following question: “What are the clinical manifestations, associated pathologies and treatment strategies for Celiac Disease in pediatric patients, in light of the evidence available in the scientific literature?” To answer this question, searches were carried out in the PubMed database, using three descriptors combined using the Boolean operator “AND”. The research resulted in 268 publications, of which 17 were selected to compose the analytical corpus. **Results:** Celiac Disease (CD) is an immune-mediated disease that compromises the gastrointestinal tract and can trigger a variety of symptoms, including extraintestinal manifestations. The diagnosis is established through serological tests and biopsies, with the exclusion of gluten from the diet being the only proven effective treatment. Strict adherence to the gluten-free diet is essential for clinical recovery, although adherence may vary between patients, directly influencing long-term health. **Conclusion:** CD is correlated with other diseases of an autoimmune and genetic nature, requiring continuous clinical monitoring and multidisciplinary support to ensure the complete well-being of affected individuals.

Keywords: Celiac Disease. Pediatrics. Clinical Manifestations.

RESUMEN

Objetivo: El propósito central de este estudio reside en el análisis de la producción académica concerniente a Doña Celíaca, con el intuito de dilucidar sus principales manifestaciones clínicas, as comorbidades más recurrentes y los métodos terapéuticos predominantes empleados en el manejo de esta enfermedad. **Metodología:** Trata-se de una revisión sistemática voltada à comprender dos aspectos fundamentales de Doença Celíaca. A investigação foi orientada pela seguinte indagação: “Quais são as manifestações clínicas, as patologias associadas e as estratégias de tratamento da Doença Celíaca em pacientes pediátricos, à luz das evidências disponíveis na literatura científica?”. Para responder a esa pregunta, efetuaram-se buscas na base de datos PubMed, utilizando tres descriptores combinados por medio del operador booleano “AND”. La investigación resultó en 268 publicaciones, las cuales 17 fueron seleccionadas para componer el corpus analítico. **Resultados:** A Doença Celíaca (DC) configura-se como uma afecção imunomediada que compromete o trato gastrointestinal, podendo desencadear uma variedade de síntomas, inclusive manifestaciones extraintestinais. El diagnóstico se establece mediante exámenes sorológicos y biológicos, sin exclusión del gluten de la dieta o único tratamiento comprobadamente eficaz. La observación de la dieta es una revelación de gluten esencial



para la recuperación clínica, ya que permite variar entre los pacientes, influyendo directamente en la salud en el largo plazo. Conclusión: A DC presenta correlación con otras enfermedades de naturaleza autoinmune y genética, exigiendo acompañamiento clínico continuo y apoyo multidisciplinar para asegurar el bienestar integral de dos individuos acometidos.

Palabras clave: Doña Celíaca. Pediatría. Manifestações Clínicas.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) configura-se como uma afecção sistêmica de natureza imunomediada, cuja etiopatogenia está intrinsecamente vinculada à ingestão de glúten e prolaminas por indivíduos portadores de predisposição genética. Tal condição é caracterizada por uma multiplicidade de alterações histopatológicas no intestino delgado, pela presença de autoanticorpos específicos — notadamente os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) e antiendomílio —, bem como pela expressão dos alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, e por manifestações clínicas que se revelam dependentes da exposição ao glúten (HOUMICH; ADMOU, 2021; SAHIN, 2021).

O glúten, por sua vez, consiste em um complexo proteico insolúvel presente em diversos cereais, sendo composto por prolaminas específicas como as gliadinas (trigo), secalinas (centeio), hordeínas (cevada) e aveninas (aveia). A ingestão dessas proteínas em indivíduos geneticamente suscetíveis desencadeia uma resposta imunológica aberrante, culminando em lesões da mucosa intestinal e em uma ampla gama de manifestações clínicas e sistêmicas.

Estima-se que aproximadamente 40% da população mundial seja portadora dos alelos de suscetibilidade genética à DC, embora a prevalência clínica da enfermidade se restrinja a cerca de 1% da população geral. A idade média de diagnóstico situa-se na faixa etária escolar, entre os 6 e 9 anos, embora a doença possa emergir em qualquer fase da vida, desde o período neonatal até a senescência. Dados epidemiológicos revelam que a soroprevalência global da DC é de 1,4%, enquanto a prevalência confirmada por biópsia é de 0,7%, com variações significativas em função de fatores geográficos e étnicos. As taxas mais elevadas são observadas na Europa e Oceania (ambas com 0,8%), ao passo que a América do Sul apresenta os índices mais baixos (0,4%). Ademais, a prevalência da DC comprovada por biópsia é 1,5 vezes superior em mulheres em relação aos homens, e sua incidência é duas vezes maior em crianças do que em adultos (SAHIN, 2021; LUPU et al., 2023).

As disparidades epidemiológicas observadas podem ser atribuídas a uma confluência de fatores genéticos — incluindo os抗ígenos leucocitários humanos (HLA) e genes não-HLA — e ambientais, tais como o padrão de consumo de trigo, a idade de introdução do glúten na dieta, a ocorrência de infecções gastrointestinais, o uso de inibidores da bomba de prótons e de antibióticos, bem como a via de nascimento por cesariana (SAHIN, 2021; TORUN et al., 2021).

A DC manifesta-se com maior frequência em grupos populacionais considerados de alto risco, como indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (1–12%), doenças autoimunes da tireoide (2–6%), síndrome de Down (2–6%), hepatite autoimune (3–7%), síndrome de Turner (4–5%), parentes de primeiro grau de pacientes celíacos (10–20%), portadores de anemia ferropriva refratária (3–15%) e pacientes com osteoporose (1–3%), entre outras condições clínicas associadas. Importa destacar que, nas últimas três décadas, observou-se um incremento significativo na incidência da DC, passando de 2–3 para aproximadamente 9–13 novos casos por 100.000 habitantes ao ano, fenômeno que

possivelmente decorre da identificação incidental de formas não clássicas e assintomáticas da doença (HOUMICH; ADMOU, 2021).

A patogênese da DC envolve uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais, culminando em uma resposta imunológica exacerbada à ingestão de glúten. Os elementos fundamentais dessa condição autoimune incluem os genótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, a exposição dietética ao glúten e a presença do autoantígeno transglutaminase tecidual (tTG). Além desses fatores, destacam-se a disfunção da barreira epitelial intestinal, a ativação da imunidade inata pró-inflamatória, a resposta adaptativa inadequada e a disbiose do microbioma intestinal, os quais contribuem para o estabelecimento e perpetuação do processo autoimune. Ressalte-se que mais de 99% dos indivíduos acometidos pela DC apresentam os alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, em contraste com os 40% observados na população geral (SAHIN, 2021; SUN et al., 2024).

Diante da complexidade clínica e etiopatogênica da DC, o presente artigo de revisão sistemática tem por escopo reunir, examinar e interpretar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca das manifestações clínicas, das comorbidades associadas e das estratégias terapêuticas empregadas no manejo da doença. Almeja-se, com isso, oferecer uma perspectiva abrangente e atualizada que sintetize o saber acumulado, identifique lacunas no conhecimento e oriente futuras investigações e práticas clínicas. A análise minuciosa das evidências pretende constituir um instrumento valioso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, contribuindo para o aprimoramento das abordagens diagnósticas e terapêuticas no contexto da Doença Celíaca.

2 METODOLOGIA

O presente estudo configura-se como uma revisão sistemática de literatura, cujo escopo reside na elucidação dos principais aspectos clínicos e terapêuticos concernentes à Doença Celíaca em pacientes pediátricos, bem como na identificação das enfermidades comumente associadas a essa condição autoimune. Para a condução metodológica da investigação, foi formulada uma questão norteadora com base na estratégia PVO — acrônimo que representa os elementos População, Variável e Objetivo — a saber: “Quais são as manifestações clínicas, doenças associadas e o manejo da Doença Celíaca em pacientes pediátricos, com base nas evidências disponíveis na literatura científica?”.

A etapa de levantamento bibliográfico foi realizada por meio de buscas sistematizadas na base de dados PubMed Central (PMC), reconhecida internacionalmente por sua robustez e abrangência em publicações biomédicas. Para a construção da estratégia de busca, foram empregados quatro descritores específicos, combinados entre si por meio do operador booleano “AND”, a fim de refinar os resultados e garantir a pertinência dos estudos selecionados. Os termos utilizados foram: *Celiac Disease, Pediatrics, Clinical Diagnosis e Signs and Symptoms*. As combinações aplicadas foram:

- (Celiac Disease) AND (Pediatrics)

- (Celiac Disease) AND (Pediatrics) AND (Clinical Diagnosis)
- (Celiac Disease) AND (Pediatrics) AND (Signs and Symptoms)

A aplicação dessa estratégia resultou na identificação de 268 artigos científicos, os quais foram submetidos a um rigoroso processo de triagem com base em critérios previamente estabelecidos. Os critérios de inclusão contemplaram:

- Publicações redigidas nos idiomas inglês, português ou espanhol
- Estudos publicados no intervalo temporal compreendido entre os anos de 2019 e 2024
- Trabalhos que abordassem diretamente as temáticas propostas, com disponibilidade integral do conteúdo
- Tipologias de estudo: revisões sistemáticas, estudos observacionais e ensaios experimentais

Por outro lado, os critérios de exclusão abrangeram:

- Artigos duplicados
- Publicações disponibilizadas apenas em formato de resumo
- Estudos que não versassem diretamente sobre a problemática investigada
- Trabalhos que não atendiam aos demais critérios de elegibilidade

Após a aplicação dos filtros de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 artigos pertinentes à temática, dos quais 17 foram considerados adequados para compor o corpus analítico da presente revisão. Estes estudos foram submetidos à análise crítica, com vistas à extração de dados relevantes que subsidiassem a compreensão aprofundada da Doença Celíaca em sua manifestação pediátrica, suas comorbidades e os protocolos terapêuticos vigentes.

3 DISCUSSÃO

A Doença Celíaca (DC) configura-se como uma afecção sistêmica de natureza imunomediada, cuja expressão clínica é notoriamente heterogênea, abrangendo desde manifestações gastrointestinais clássicas até sintomas extraintestinais de variada complexidade. Ainda que sua apresentação clínica possa variar amplamente entre os indivíduos acometidos, a DC é inequivocamente definida pela presença de enteropatia atrófica do intestino delgado, dependente da ingestão de glúten, associada a um perfil sorológico característico, evidenciado pela positividade dos autoanticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-TG2) e/ou antiendomísio (EMA) (PODDIGHE; KUSHUGULOVA, 2021; JAFARI et al., 2024).

A fisiopatologia da DC envolve uma resposta inflamatória persistente e exacerbada, desencadeada pela ingestão de proteínas presentes em cereais como trigo, cevada e centeio. Tais proteínas, genericamente denominadas glúten, são compostas por frações proteicas como a gliadina e a gluteína, sendo a gliadina o principal agente imunogênico implicado na gênese da doença. Os peptídeos ricos em prolina e glutamina, derivados da gliadina, apresentam resistência à degradação

enzimática no lúmen intestinal, o que favorece sua permanência prolongada na mucosa do intestino delgado e aumenta a probabilidade de ativação de mecanismos imunológicos (LUPU et al., 2023; LUPU et al., 2024).

A ativação da resposta imune, tanto inata quanto adaptativa, culmina em uma série de alterações histopatológicas, entre as quais se destacam a infiltração de células inflamatórias, a ativação de linfócitos T CD8 citotóxicos, a atrofia das vilosidades intestinais, a hiperplasia das criptas e a disfunção da barreira epitelial. Essas alterações estruturais comprometem a integridade da mucosa intestinal, favorecendo a translocação bacteriana, o aumento da permeabilidade intestinal e a colonização por microrganismos patogênicos — elementos que constituem características patognomônicas da DC e contribuem para o agravamento do quadro clínico (LUPU et al., 2023; LUPU et al., 2024).

A etiologia da DC é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais. A presença dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 é considerada condição *sine qua non* para o desenvolvimento da doença, sendo o haplótipo HLA-DQ2 (DQA10501-DQB10201) identificado em aproximadamente 90% dos pacientes celíacos, enquanto o HLA-DQ8 (DQA10301-DQB10302) está presente em cerca de 5% dos casos. Importa salientar que a maioria dos indivíduos afetados carrega ao menos um dos alelos DQ2, com destaque para o DQB1*0201, cuja expressão nas células apresentadoras de抗ígenos (APCs) permite a ligação de peptídeos desamidados do glúten, os quais são então apresentados às células T CD4 residentes no suburotélio intestinal, desencadeando a cascata inflamatória característica da DC (JAFARI et al., 2024).

Além da predisposição genética, fatores ambientais como a idade de introdução do glúten na dieta, infecções gastrointestinais prévias, uso de antibióticos e inibidores da bomba de prótons, bem como o tipo de parto (cesariana versus vaginal), têm sido implicados como moduladores da expressão clínica da doença. A presença dos autoanticorpos anti-TG2 e EMA, além de sua função diagnóstica, desempenha papel ativo na desaminação dos peptídeos do glúten, intensificando a resposta imunológica e contribuindo para o dano tecidual.

Em síntese, a Doença Celíaca representa uma condição autoimune de elevada complexidade, cuja compreensão demanda uma abordagem multidisciplinar que contemple os aspectos genéticos, imunológicos, ambientais e clínicos. O reconhecimento precoce das manifestações e a adoção de estratégias terapêuticas adequadas — notadamente a exclusão rigorosa do glúten da dieta — são fundamentais para a mitigação dos sintomas, a prevenção de complicações e a promoção da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

A literatura científica contemporânea tem evidenciado que diversos fatores podem atuar como precipitantes da autoimunidade e, por conseguinte, da Doença Celíaca (DC). Entre esses, destaca-se o consumo diário de glúten, cuja ingestão, mesmo em quantidades modestas, guarda correlação proporcional com o risco de desenvolvimento da enfermidade. Outro elemento de relevância etiológica

é o tipo de parto, evento fisiológico que pode influenciar significativamente o curso do desenvolvimento infantil. Estudos sugerem que o nascimento por cesariana está associado a uma maior incidência de patologias como infecções respiratórias, asma, obesidade, transtornos do espectro autista, distúrbios de atenção e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor. Tal associação é atribuída, em grande parte, à formação incompleta da microbiota intestinal nos neonatos submetidos a esse tipo de parto, fator que compromete a maturação imunológica nos primeiros anos de vida. Todavia, os dados referentes ao impacto da cesariana, da amamentação e da idade de introdução do glúten na dieta sobre o risco de desenvolvimento da DC permanecem inconclusivos e, por vezes, contraditórios (LUPU et al., 2024).

Adicionalmente, há um corpo crescente de evidências que aponta para a influência do padrão alimentar na modulação da resposta inflamatória e, por extensão, na gênese da DC. Dietas ocidentais, caracterizadas pelo elevado consumo de proteínas de origem animal e alimentos ultraprocessados, têm sido associadas à ativação de vias pró-inflamatórias, enquanto regimes alimentares mais equilibrados — como a dieta mediterrânea, rica em vegetais, grãos integrais e pobre em açúcares adicionados — demonstram propriedades anti-inflamatórias, podendo exercer efeito protetor contra o desenvolvimento da DC em populações pediátricas (CHANG et al., 2022).

No que tange à sintomatologia, observa-se que os sinais clínicos da DC costumam emergir em crianças entre 4 e 24 meses após a introdução de cereais contendo glúten. Pode haver, entretanto, um intervalo latente entre a exposição ao glúten e o aparecimento dos sintomas. A nomenclatura clínica distingue a forma clássica da DC — caracterizada por sintomas de má absorção como diarreia, distensão abdominal, perda ponderal e falha no crescimento — da forma não clássica, que abrange manifestações menos específicas e, por vezes, extraintestinais (CHANG et al., 2022; SAHIN, 2021).

As manifestações extraintestinais mais prevalentes incluem baixa estatura, anemia ferropriva crônica, osteopenia, osteoporose, atraso puberal, defeitos no esmalte dentário, irritabilidade, fadiga persistente, neuropatias periféricas, artrite, artralgia, amenorreia e elevação das enzimas hepáticas. A tríade clássica de sintomas — diarreia, distensão e dor abdominal — é mais frequentemente observada em lactentes e crianças pequenas, enquanto os sintomas atípicos tendem a predominar em faixas etárias mais avançadas. O diagnóstico tardio pode culminar em desnutrição grave, atraso no crescimento e comprometimento do desenvolvimento global. Estima-se que manifestações gastrointestinais como diarreia estejam presentes em cerca de 50% dos pacientes pediátricos com DC (SAHIN, 2021; SCAPATICCI et al., 2023).

A apresentação clínica da DC pode variar desde quadros leves, com discreta elevação das transaminases hepáticas, até formas sistêmicas com envolvimento extraintestinal significativo, incluindo alopecia e dermatite herpetiforme (DH). Achados extraintestinais são identificados em até 60% dos pacientes pediátricos celíacos, sendo a baixa estatura o sinal mais prevalente. Estudos indicam

que entre 10% e 47,5% dos pacientes apresentam estatura inferior à esperada no momento do diagnóstico, e que entre 19% e 59% das causas não endócrinas de baixa estatura estão associadas à DC. A introdução precoce de uma dieta isenta de glúten promove recuperação ponderal e crescimento acelerado, especialmente nos primeiros seis meses, sendo que a estatura alvo é geralmente alcançada em até três anos. Persistindo o déficit estatural, recomenda-se avaliação endocrinológica para exclusão de deficiência do hormônio do crescimento (SAHIN, 2021; SABINO et al., 2020).

O hipogonadismo em meninas e a puberdade tardia em meninos, decorrentes de resistência androgênica, são achados frequentes em pacientes celíacos pediátricos não diagnosticados ou não tratados. A puberdade tardia acomete entre 10% e 20% dos pacientes, sendo que o desenvolvimento puberal costuma ocorrer entre seis e oito meses após o início da dieta sem glúten. Persistindo o atraso, é imperativo o encaminhamento à endocrinologia pediátrica para investigação de outras disfunções do eixo reprodutivo (SAHIN, 2021).

A dermatite herpetiforme (DH), por sua vez, representa uma manifestação cutânea crônica e intensamente pruriginosa, provocada pela ingestão de glúten, e caracterizada por depósitos granulares de IgA na junção dermoepidérmica. A correlação entre DC e DH tem sido amplamente documentada, evidenciada pela remissão das lesões cutâneas com a adoção de dieta isenta de glúten, pela ocorrência familiar de ambas as condições e pela sobreposição dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Aproximadamente 85% dos pacientes caucasianos com DH são portadores de HLA-DQ2, enquanto os demais apresentam HLA-DQ8. Embora a DH possa acometer adolescentes, sua incidência antes da puberdade é rara, sendo a maioria dos casos diagnosticada entre os dois e sete anos de idade. O quadro clínico é composto por lesões papulovesiculares e placas urticiformes simetricamente distribuídas nas superfícies extensoras, como cotovelos, joelhos e região glútea. Em virtude do prurido intenso, as vesículas são frequentemente escoriadas, dificultando sua identificação. Em crianças, podem ocorrer manifestações cutâneas atípicas, como lesões hemorrágicas nas palmas das mãos e plantas dos pés, pápulas dérmicas profundas e púrpura digital — esta última caracterizada por petequias nos dedos das mãos e dos pés, podendo sinalizar estágio inicial da doença (PERSECHINO et al., 2021).

A anemia por deficiência de ferro (ADF) constitui a manifestação extraintestinal mais prevalente da DC, decorrente da destruição da mucosa do duodeno proximal, principal sítio de absorção de ferro. A prevalência da ADF em pacientes com diagnóstico recente de DC varia entre 12% e 82%. Estudos indicam que até 84% dos pacientes pediátricos celíacos apresentam recuperação hematológica completa após 12 a 24 meses de dieta rigorosa sem glúten associada à suplementação de ferro (FREEMAN, 2015; SAHIN, 2021).

A comorbidade mais frequentemente associada à DC é o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em virtude da partilha de fatores genéticos e mecanismos imunopatológicos. O HLA-DQ2 está presente em 90% a 95% dos pacientes com DC e em cerca de 50% dos indivíduos com DM1, enquanto o HLA-

DQ8 é identificado em aproximadamente 10% dos celíacos e em 70% dos diabéticos tipo 1. A prevalência da DC em pacientes com DM1 é cerca de seis vezes superior à observada na população geral, variando entre 2,4% e 16,4% em crianças. Embora haja consenso quanto à necessidade de rastreio inicial da DC em pacientes recém-diagnosticados com DM1, ainda não há diretrizes uniformes sobre a periodicidade ideal para triagem em pacientes assintomáticos. Recomenda-se a realização do teste sorológico no momento do diagnóstico de DM1 e, posteriormente, a cada dois anos. Outras revisões sugerem triagem anual nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, ou nos primeiros dois anos, seguida de nova avaliação após cinco anos, especialmente diante de sintomas sugestivos. Considerando que entre 58% e 85% dos pacientes com DM1 e DC são assintomáticos, o diagnóstico precoce é essencial para prevenir complicações como atraso no crescimento, osteopenia, infertilidade e neoplasias (SAHIN, 2021).

Por fim, há evidências robustas que apontam para a associação entre DC e outras doenças autoimunes, como as tireoidopatias autoimunes, cuja prevalência de DC varia entre 3,0% e 4,8%. A correlação entre DC e síndrome de Down também é amplamente reconhecida, com prevalência de DC entre 5% e 12% nesses pacientes. As sociedades norte-americana e europeia de gastroenterologia pediátrica (NASPGHAN e ESPGHAN) recomendam a triagem sistemática para DC em crianças com síndrome de Down, dada a elevada suscetibilidade.

No que concerne à Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), observa-se que aproximadamente 2,5% dos pacientes acometidos por essa condição reumatológica foram concomitantemente diagnosticados com Doença Celíaca (DC). Contudo, estima-se que essa prevalência possa ser ainda mais elevada, situando-se entre 3% e 3,5%, em virtude de limitações metodológicas nos estudos disponíveis, as quais podem ter subestimado a real incidência da DC nesse grupo populacional. Diante desse cenário, recomenda-se a realização de triagem sorológica para DC em crianças portadoras de AIJ, não apenas pela maior prevalência observada em comparação à população pediátrica geral, mas também pelo fato de que muitos desses pacientes celíacos permanecem assintomáticos. Ainda assim, são necessárias investigações adicionais para estabelecer protocolos custo-efetivos quanto à periodicidade e às modalidades ideais de rastreio da DC durante o seguimento clínico desses pacientes. Por outro lado, não há evidências robustas que justifiquem a triagem sistemática da DC em crianças acometidas por outras doenças reumatológicas, tais como o lúpus eritematoso sistêmico pediátrico, a dermatomiosite juvenil e a esclerose sistêmica (PODDIGHE et al., 2022).

Nas últimas quatro décadas, a sorologia adquiriu papel central na abordagem diagnóstica da DC. Até meados da década de 1980, o diagnóstico era eminentemente clínico, confirmado por meio de biópsia duodenal. Embora a histologia intestinal — evidenciando mucosa plana e atrofia vilositária — ainda seja considerada o padrão ouro, a introdução de marcadores sorológicos revolucionou o

campo da gastroenterologia celíaca, permitindo diagnósticos mais precoces, menos invasivos e com maior acurácia (VOLTA et al., 2023).

O processo diagnóstico da DC segue uma lógica escalonada, iniciando-se por métodos não invasivos e, quando necessário, evoluindo para procedimentos invasivos, conforme o risco individual de cada paciente. Os principais testes sorológicos incluem a dosagem de anticorpos antiendomísio (EMA), antitransglutaminase tecidual (tTG) e peptídeo de gliadina desamidado (DGP), todos dotados de elevada sensibilidade e especificidade (LUPU et al., 2024). Na prática clínica, diante da suspeita de DC — seja em pacientes sintomáticos ou pertencentes a grupos de risco — a triagem inicial é realizada por meio da dosagem de IgA anti-TG2. Caso positiva, procede-se à verificação do EMA, marcador altamente específico que eleva o valor preditivo positivo (VPP) dos testes. A associação entre IgA anti-TG2 e IgG anti-TG2 é particularmente útil para excluir casos mascarados por deficiência seletiva de IgA. Ressalte-se que o VPP dos testes sorológicos em populações de baixo risco depende diretamente dos títulos de anticorpos: valores inferiores a três vezes o limite superior da normalidade em pacientes assintomáticos devem ser reavaliados após três a seis meses de dieta rica em glúten, antes da indicação de endoscopia com biópsia (HOUMICH; ADMOU, 2021).

O diagnóstico histopatológico da DC é estabelecido com base nas classificações de Marsh-Oberhuber e Corazza-Villanacci, que consideram parâmetros como o número de linfócitos intraepiteliais (IEL), a hiperplasia das criptas e a atrofia das vilosidades. Para garantir a acurácia diagnóstica, recomenda-se a realização de quatro a seis biópsias estadiadas do bulbo duodenal e/ou do segundo duodeno, com orientação adequada das amostras e repetição das seções histológicas. A má orientação da amostragem pode resultar em falsos negativos em até 10% dos casos. Em crianças pequenas, o padrão endoscópico pode diferir, com menor prevalência de atrofia vilositária, exigindo maior número de biópsias para confirmação diagnóstica (FREEMAN, 2015). A incorporação de testes sorológicos e métodos não invasivos de avaliação da mucosa intestinal representa um avanço promissor na triagem e diagnóstico da DC (HOUMICH; ADMOU, 2021).

Os achados histológicos típicos da DC incluem atrofia vilositária de graus variados, associada ao aumento de IEL. Embora esses sinais não sejam exclusivos da DC, sua presença, em conjunto com hiperplasia criptal e hipercelularidade do córion — caracterizada por aumento de células inflamatórias e plasmócitos IgA —, sugere fortemente a doença. Pacientes com aumento isolado de IEL e sorologia positiva são considerados portadores de formas latentes ou assintomáticas da DC. Por outro lado, a linfocitose intraepitelial isolada, sem outros achados histológicos ou sorológicos, raramente corresponde à DC. Já os casos que apresentam AV, IEL, hiperplasia de criptas e sorologia positiva são compatíveis com formas silenciosas da doença (HOUMICH; ADMOU, 2021).

A tendência atual, especialmente em pediatria, é a adoção de critérios diagnósticos que dispensam a biópsia intestinal em determinadas circunstâncias. A Sociedade Europeia de

Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição propõe essa abordagem em crianças sintomáticas que preencham os seguintes critérios: presença de sinais clínicos típicos, títulos de anti-TG2 superiores a dez vezes o limite da normalidade, EMA positivo e positividade para HLA-DQ2 e/ou DQ8. Estudos mais recentes sugerem que mesmo crianças assintomáticas podem ser diagnosticadas com precisão sem biópsia, desde que apresentem títulos elevados de IgA anti-TG2 e EMA positivo em duas amostras distintas (HOUMICH; ADMOU, 2021).

A resposta imunológica às vacinas em pacientes celíacos tem despertado crescente interesse científico. Embora não haja evidências que sustentem uma relação causal entre vacinas e o desenvolvimento da DC, recomenda-se que o esquema vacinal seja seguido conforme os calendários nacionais de imunização. A vacina contra o rotavírus, por exemplo, é indicada para a população geral e, segundo alguns estudos, pode reduzir o risco de autoimunidade relacionada à DC nos primeiros anos de vida. Em relação à hepatite B, é comum a necessidade de doses de reforço, dado o comprometimento da resposta imunológica em pacientes celíacos. A avaliação dos títulos de anticorpos contra o vírus da hepatite B é recomendada em indivíduos recém-diagnosticados com DC, independentemente da idade (PASSANISI et al., 2020).

O tratamento da DC consiste, até o presente momento, na adoção de uma dieta isenta de glúten (DIG) de forma rigorosa e permanente. Tal intervenção promove remissão sintomática em poucos dias ou semanas, além de restaurar a arquitetura vilositária e a homeostase imunológica em questão de meses (MARTÍN-MASOT et al., 2023). Em crianças, observa-se melhora clínica significativa entre duas e quatro semanas após o início da dieta. As respostas sorológicas e histológicas, por sua vez, são mais lentas: enquanto 95% das crianças apresentam recuperação histológica em até dois anos, essa taxa é de apenas 60% em adultos (SAHIN, 2021).

A tolerância ao glúten entre indivíduos acometidos pela Doença Celíaca (DC) revela-se notavelmente variável, sendo que quantidades ínfimas — como 50 mg, presentes em migalhas de pão, fragmentos de bolo ou traços de contaminação cruzada — podem ser suficientes para desencadear sintomas clínicos e alterações histológicas, mesmo em pacientes previamente assintomáticos. Por outro lado, é pouco provável que uma ingestão inferior a 10 mg diários de glúten provoque danos histológicos significativos. Tal sensibilidade extrema impõe desafios substanciais à adesão à dieta isenta de glúten (DIG), a qual, embora terapêutica, acarreta implicações negativas na qualidade de vida dos pacientes. Entre os efeitos adversos observados, destacam-se o comprometimento psicológico, a possibilidade de contaminação inadvertida, deficiências nutricionais (especialmente de vitaminas e minerais), constipação severa, síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular (SAHIN, 2021).

A adesão à DIG tende a ser mais eficaz em crianças diagnosticadas precocemente e que mantêm acompanhamento clínico regular. Em contrapartida, adolescentes apresentam menor grau de comprometimento com a dieta, quando comparados aos adultos, o que pode comprometer a eficácia

terapêutica e favorecer o surgimento de complicações. Após 18 meses de seguimento rigoroso, observa-se que os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes celíacos se equiparam aos de crianças saudáveis, o que reforça a importância da intervenção precoce. No entanto, o diagnóstico frequentemente tardio — devido à natureza insidiosa e multifacetada da doença — associado ao tempo necessário para estabilização clínica, pode permitir o desenvolvimento de sequelas que variam desde manifestações leves, como baixa estatura definitiva, hipoplasia do esmalte dentário e distúrbios psiquiátricos, até complicações graves, como neoplasias malignas (MARTÍN-MASOT et al., 2023).

A literatura científica sugere que a DIG exerce papel relevante na patogênese tumoral, sendo que o atraso no diagnóstico e a não adesão à dieta estão associados a maior incidência de neoplasias. A DC não tratada está particularmente vinculada ao linfoma de células T do tipo enteropático (EATL) e ao adenocarcinoma do intestino delgado, embora também se observe aumento na prevalência de linfoma não-Hodgkin e câncer colorretal (MARTÍN-MASOT et al., 2023).

O acompanhamento clínico dos pacientes celíacos deve ser sistemático e contínuo, com avaliações semestrais após o diagnóstico, contemplando a evolução dos sintomas, a adesão à DIG, a qualidade de vida e a normalização progressiva dos marcadores sorológicos. Recomenda-se também a realização de testes de triagem para doenças autoimunes da tireoide, dada a associação frequente entre essas condições. A biópsia duodenal de controle não é indicada rotineiramente após a introdução da DIG, exceto nos casos em que não se observa resposta clínica satisfatória. Nesses casos, deve-se investigar cuidadosamente a possibilidade de contaminação involuntária por glúten ou baixa adesão à dieta. Persistindo a ausência de resposta, a realização de nova biópsia duodenal torna-se pertinente (SAHIN, 2021).

O parâmetro mais fidedigno para monitoramento da DC é a redução progressiva dos níveis de anticorpos específicos, com retorno aos valores de referência. A persistência de positividade sorológica geralmente indica exposição contínua ao glúten e dano intestinal ativo. O seguimento sorológico deve ser realizado aos 6 e 12 meses após o diagnóstico, e posteriormente em intervalos anuais. O teste de IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA) é considerado o mais eficaz para esse propósito. Estudos demonstram que, em pacientes com adesão estrita à DIG, o tempo médio para normalização dos níveis de tTG é de aproximadamente um ano (SAHIN, 2021).

4 CONCLUSÃO

A Doença Celíaca (DC) configura-se como uma afecção de natureza intrinsecamente complexa e multifatorial, caracterizada por um processo imunomediado que acomete primariamente o trato gastrointestinal, mas que também pode repercutir em manifestações clínicas sistêmicas e extraintestinais de ampla variabilidade fenotípica. A elucidação diagnóstica da DC demanda a integração de múltiplos elementos, incluindo predisposição genética — notadamente a presença dos

alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 —, exposição ao glúten e uma resposta imunológica aberrante que culmina na atrofia das vilosidades intestinais, comprometimento da integridade da barreira epitelial e subsequente má absorção de nutrientes essenciais.

O diagnóstico clínico-laboratorial fundamenta-se na conjugação de exames sorológicos específicos, como a dosagem dos autoanticorpos anti-transglutaminase tecidual e anti-endomísio, com a confirmação histopatológica obtida por meio de biópsia duodenal. Tais procedimentos constituem o padrão-ouro para a identificação acurada da enfermidade.

A correlação entre a dieta e a fisiopatologia da DC reveste-se de importância capital, sendo a exclusão rigorosa e permanente do glúten da alimentação a única intervenção terapêutica atualmente reconhecida como eficaz. A adesão estrita à dieta isenta de glúten revela-se imprescindível para a remissão sintomática, a regeneração da mucosa intestinal e a prevenção de complicações de natureza crônica. Todavia, a variabilidade interindividual na resposta clínica e na aderência ao tratamento dietético pode acarretar desfechos adversos, especialmente em casos de diagnóstico tardio ou negligência terapêutica, elevando o risco de desfechos graves, como neoplasias do trato gastrointestinal.

Adicionalmente, a DC apresenta elevada associação com outras patologias autoimunes e síndromes genéticas, o que justifica a implementação de protocolos de rastreamento sistemático dessas comorbidades no seguimento longitudinal dos pacientes celíacos. A constante evolução das metodologias diagnósticas e terapêuticas, aliada a estratégias educativas e ao suporte multidisciplinar ao paciente, constitui elemento sine qua non para a condução clínica eficaz da DC, promovendo não apenas o controle da doença, mas também a elevação substancial da qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

- BEN HOUMICH, Taoufik; ADMOU, Brahim. Celiac disease: understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v. 35, p. 20587384211008709, 2021.
- CHANG, Denis et al. Review article: becoming and being coeliac—special considerations for childhood, adolescence and beyond. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 56, suppl. 1, p. S73-S85, 2022.
- FREEMAN, Hugh James. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 21, n. 31, p. 9233, 2015.
- JAFARI, Erfaneh et al. Celiac disease: a review from genetic to treatment. *Iranian Biomedical Journal*, v. 28, n. 1, p. 8, 2024.
- LUPU, Vasile Valeriu et al. Advances in understanding the human gut microbiota and its implication in pediatric celiac disease—a narrative review. *Nutrients*, v. 15, n. 11, p. 2499, 2023.
- LUPU, Vasile Valeriu et al. Celiac disease—a pluripathological model in pediatric practice. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1390755, 2024.
- MARTÍN-MASOT, Rafael et al. Metabolomic profiling in children with celiac disease: beyond the gluten-free diet. *Nutrients*, v. 15, n. 13, p. 2871, 2023.
- PASSANISI, Stefano; DIPASQUALE, Valeria; ROMANO, Claudio. Vaccinations and immune response in celiac disease. *Vaccines*, v. 8, n. 2, p. 278, 2020.
- PERSECHINO, Flavia et al. Skin manifestations and coeliac disease in paediatric population. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3611, 2021.
- PODDIGHE, Dimitri et al. Celiac disease in juvenile idiopathic arthritis and other pediatric rheumatic disorders. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 4, p. 1089, 2022.
- PODDIGHE, Dimitri; KUSHUGULOVA, Almagul. Salivary microbiome in pediatric and adult celiac disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 625162, 2021.
- SABINO, Luca et al. Celiac disease and headache in children: a narrative state of the art. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 91, n. 3, p. e2020056, 2020.
- SAHIN, Yasin. Celiac disease in children: a review of the literature. *World Journal of Clinical Pediatrics*, v. 10, n. 4, p. 53, 2021.
- SCAPATICCI, Serena et al. MAFLD and celiac disease in children. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 2, p. 1764, 2023.
- SUN, Yanhong et al. Relationship between vitamin D levels and pediatric celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, v. 24, n. 1, p. 185, 2024.
- TORUN, Anna et al. Intestinal microbiota in common chronic inflammatory disorders affecting children. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 642166, 2021.



VOLTA, Umberto; BAI, Julio Cesar; DE GIORGIO, Roberto. The role of serology in the diagnosis of coeliac disease. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, v. 16, n. 2, p. 118, 2023.