
Doença celíaca: uma revisão sistemática sobre os efeitos da intervenção terapêutica com probióticos

Sueli Essado Pereira, Michelle Metsavaht Salomão.

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-84548-09-1.c7>

Resumo

A Doença Celíaca (DC) é definida como uma enteropatia crônica do intestino delgado, imunomediada, promovida pela presença da proteína gliadina no trato gastrointestinal do indivíduo geneticamente predisposto, sendo considerada uma das causas mais frequentes de doenças crônicas não transmissíveis. Sabe-se que os probióticos podem contribuir para digerir as proteínas do glúten em pequenos polipeptídeos não imunogênicos, diminuindo ou excluindo o gatilho para o desenvolvimento da DC, além de outros benefícios. O objetivo foi analisar a intervenção com probióticos na doença celíaca, a fim de contribuir para um protocolo mais eficiente no tratamento desse transtorno. Foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2013 e 2021, que resumiu em evidências relacionadas ao impacto da administração de probióticos na doença celíaca. Foram incluídos 10 estudos, sendo que a maior intervenção foi no público feminino (n= 1.281), variando a faixa etária de 3 meses a 74 anos; averiguou o uso do probiótico em crianças geneticamente suscetíveis (n=1); observou o uso do simbiótico em pacientes com DC (n=1); analisou os efeitos do probióticos em pacientes com risco genético para DC (n=1). Os probióticos são benéficos para pacientes celíacos e crianças geneticamente com risco dessa doença, associada a uma dieta sem glúten. Utilizando um mix de cepas, o resultado é mais eficiente, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e resposta imunológica periférica, e melhora sintomas como inchaço, constipação, diarreia e distúrbio intestinal não especificado nos pacientes com DC com sintomas do tipo síndrome do intestino irritável.

Palavras-chave: doença celíaca, deficiências nutricionais, dieta livre de glúten, disbiose, probióticos, microbiota.

1. Introdução

De acordo com a Portaria 1149 de 11/11/2015 (BRASIL, 2015), que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca (DC), assim como o guia americano (RUBIO-TAPA et al., 2013), a DC é definida como uma enteropatia crônica do intestino delgado, imunomediada, promovida pela

presença da proteína gliadina no trato gastrointestinal do indivíduo geneticamente predisposto, sendo considerada uma das causas mais frequentes de doenças crônicas não transmissíveis. Devido à lesão ocasionada, o intestino delgado tem sua área de absorção reduzida, assim como a produção de enzimas digestivas e complexos transportadores na absorção e carreamento de micronutrientes, com maior ênfase as vitaminas lipossolúveis, ferro, B12 e ácido fólico (GREEN; KRISHNAREDDY; LEBWOHL, 2015).

Sapone e colaboradores (2012), relatam que as doenças relacionadas ao trigo e derivados, principalmente a DC e a alergia ao trigo (WA), são mediadas por ativação das células T na mucosa gastrointestinal. A DC é uma doença autoimune também imunomediada por imunoglobulinas IgG e IgA e células mistas, cujos epítomos causadores dessa reação adversa no intestino delgado, se repetem em proteínas homólogas como gliadina (trigo) ou secalina (cevada) ou hordeína (centeio), sendo que para o público consumidor é conhecido com o termo 'glúten', que engloba a presença de qualquer uma dessas prolaminas e respectivos epítomos alergênicos nos ingredientes de alimentos industrializados. Por outro lado, o estudo de Baptista (2017), aponta que a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma condição na qual os sintomas clínicos são semelhantes aos da DC, porém não se trata de uma alergia e nem de uma doença autoimune e requer uma avaliação precisa para detectar o diagnóstico decisivo.

Ferreira e Inácio (2018), afirmam que a DC esta ligada a genes de classe II do MHC (*major complex of histocompatibility*), HLA DQ8 e HLA DQ2 (95%), localizados no cromossomo 6p21, contudo a predisposição genética para obter a DC é de 40 a 36%. De acordo com esses autores, essa patologia prevalece em pessoas com doenças autoimunes, síndromes genéticas como de: Down, Turner e William, déficit de IgA, histórico familiar da mesma e principalmente tireoidite e diabetes tipo I (DM1).

Analisando os contextos sobre a prevalência da DC, segundo Mocan e Dumitrașcu (2016), está em cerca de 1% nas populações do EUA e da Europa, e em países da Europa do Norte é de 1,5%. No norte da África, Oriente Médio e na Índia, a DC é comum, porém existem falhas para concluir o diagnóstico e a conscientização da existência da doença. Uma população da África de origem berbere teve a maior prevalência de DC no mundo (5,6%), no entanto a razão

desse índice não é clara, mas as atuais mudanças na dieta por adotarem padrões alimentares ricos em glúten e fatores genéticos, principalmente pela consanguinidade existente nessa população podem ter desencadeado esse alto nível de DC. Ainda de acordo com esses autores, na Argentina, Austrália e Nova Zelândia a prevalência é muito alta, sendo baixa a prevalência de DC na Coréia do Sul, Indonésia, Filipinas e muitas ilhas menores do Pacífico.

Observado por Castilhos e colaboradores (2015), um estudo multicêntrico internacional informou que a prevalência de DC no mundo, com alta variação entre os países é de 1%. Este estudo cita que no Brasil existem pesquisas onde doadores de sangue, revelaram a variação entre: Brasília (1:681), Curitiba (1:417) e Ribeirão Preto (1:214), além da prevalência ser mais alta em mulheres, duas pacientes para cada homem. Por outro lado, os autores Machado e colaboradores (2015), informaram que no Brasil a prevalência de DC é similar aos países desenvolvidos, variando de 0,15 a 1,94%. As regiões Sul e Sudeste têm a maior prevalência, que pode ser explicado pela forte colonização europeia e disponibilidade de exames para diagnóstico.

Considerando o contexto apresentado, fica claro que o consumo de farinha de trigo vem aumentando e, da mesma forma, o crescimento da doença celíaca pelo mundo, muitas vezes de forma silenciosa nas populações em geral. Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa foi levantar na literatura os estudos que realizaram a intervenção com probióticos junto aos cuidados nutricionais na doença celíaca, a fim de contribuir para um protocolo mais eficiente no tratamento desse transtorno.

2. Métodos

Esse estudo propôs uma revisão sistemática que levantou um resumo das evidências relacionadas ao impacto da administração de probióticos na DC e em pacientes geneticamente com risco de desenvolver DC. A pesquisa foi composta por estudos feitos nos últimos sete anos (2013 – 2020).

Foram utilizadas palavras-chave isoladas e combinadas entre si: doença celíaca, deficiências nutricionais, dieta livre de glúten, disbiose, probióticos, simbióticos, microbiota celiac disease, deficiency diseases, diet, gluten-free, dysbiosis, probiotics e symbiotic. Foi realizada pesquisas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of

Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), mediante os portais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google acadêmico e Periódicos Capes, incluindo artigos do tipo observacional, coorte e ensaio clínico. As revistas selecionadas foram aquelas que abordaram o tema e são classificadas pela plataforma Sucupira com *Qualis* acima de B5.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: aqueles realizados em humanos e sem conflitos de interesse, a partir de 2013. Foram excluídos da revisão, os estudos feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto. Assim como artigos que não possuíam textos completos ou declararem conflitos de interesse.

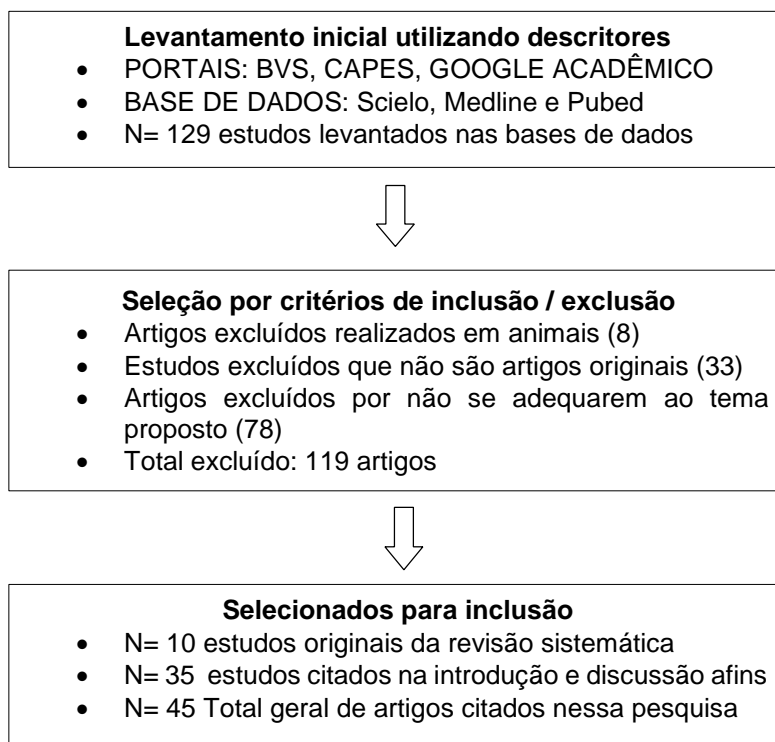


Figura 1. Diagrama do processo de seleção de artigos no levantamento realizado entre março a setembro de 2020.

3. Resultados

Na busca de pesquisas pelos portais e base de dados referenciados, foi considerado elegível 10 estudos, citados e discriminados no Quadro 1. Nestes inquéritos foram analisados 1.281 público feminino e 892 masculinos, variando a faixa etária de 3 meses a 74 anos. Observou-se que em quatro estudos a

intervenção com probióticos foi realizada em pacientes com DC divididos em grupo probiótico e grupo placebo (SMECUOL et al., 2013; OLIVARES et al. 2014; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; FRANCAVILLA et al., 2019). Outros dois estudos (KLEMENAK et al., 2015; QUAGLIARIELLO et al., 2016) analisaram portadores de DC divididos em grupo probiótico e grupo placebo e um grupo de pessoas saudáveis para comparar os resultados obtidos. Enquanto uma pesquisa (MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017) comparou os resultados de pacientes celíacos e indivíduos saudáveis antes e após a ingestão diária de 100g de iogurte contendo probiótico. Outro estudo (HAKANSSON et al., 2019) averiguou o uso do probiótico em crianças geneticamente suscetíveis a DC. Apenas um ensaio (DEMIROREN, 2020), observou o uso do simbiótico em pacientes com DC. Os autores Hakansson *et al.* (2019), observaram os efeitos do consumo de probióticos em pacientes com risco genético para DC, antes de uma dieta livre de glúten (GFD).

Para fins de análise comparativa e críticas dos artigos, foi elaborado o Quadro 2, onde evidencia de forma sumária e organizada os resultados apresentados nos estudos de intervenção do Quadro 1.

4. Discussão

O conceito da DC vem sendo definido há 100 anos, e atualmente é conhecida como um distúrbio sistêmico imunomediado, desencadeado por prolaminas, a saber gliadina (trigo), secalina (cevada) ou hordeína (centeio), e que envolve manifestações clínicas relacionadas a ingestão dessas proteínas, as quais são denominadas pela indústria alimentícia pelo termo glúten (HUSBY et al., 2012; LUDVIGSSON et al., 2013; RADLOVIĆ, 2013; CERQUEIRA et al., 2020).

Os probióticos são classificados como microrganismos vivos e quando consumidos em quantidades ideais conferem benefícios aos indivíduos, por produzirem substâncias que bloqueiam a ação dos patógenos. Estas propriedades degradam os receptores de toxinas, regula a imunidade e coloniza microrganismos benéficos para a saúde e para a DC (CHIBBAR; DIELEMAN, 2019; HILL et al., 2014). Apenas um estudo apresentado nesta revisão sistemática (UUSITALO et al., 2019) analisou a associação entre a exposição a probióticos por meio de suplementos dietéticos ou fórmula infantil até a idade de

1 ano e o desenvolvimento de autoimunidade para doença celíaca (CDA) e DC, entre uma coorte de 6.520 crianças geneticamente suscetíveis.

Deste grupo analisado (UUSITALO et al., 2019), um número de 1.212 crianças (18,6%) foi identificado como tendo CDA (43% masculino e 57% feminino), sendo que 455 crianças (7,0%) foram diagnosticadas com doença celíaca (37% masculino e 63% feminino). Estes autores concluíram que a suplementação de probióticos nos primeiros anos de vida não foi associada à DC ou CDA, assim como afirmaram que os resultados em relação à exposição aos probióticos durante as primeiras semanas de vida foi associada a um pequeno aumento no risco de doença celíaca e precisa de uma investigação mais profunda.

Nesta revisão, os artigos originais incluíram tanto a faixa infanto-juvenil, assim como adultos e idosos. Parte dos estudos (SMECUOL et al., 2013; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017; FRANCAVILLA et al., 2019), os participantes tinham entre 18 a 74 anos. Mas a maioria deles (OLIVARES et al., 2014; KLEMENAK et al., 2015; QUAGLIARIELLO et al., 2016; UUSITALO et al., 2019; HAKANSSON et al., 2019; DEMIROREN, 2020), foi analisado um público entre 3 meses a 19 anos. Com o aumento da disponibilidade de métodos para o diagnóstico da DC, como a medição dos níveis de produção de anticorpos anti-endomísio (EMA), gliadina (AGA) e transglutaminase (tTG) nos indivíduos, foi possível desenvolver testes mais sensíveis e específicos que possibilita detectar a presença da DC em pessoas com risco de desenvolvê-la assim como aqueles que se enquadram no grupo de assintomáticos, latentes e indivíduos saudáveis (ESTEVES, 2016; SANTOS et al., 2014; ALMEIDA, 2012).

As manifestações clínicas da DC pode ser classificada em sintomático e assintomático. A primeira pode ser caracterizada com quadros clínicos clássico e atípico. A forma clássica pode se manifestar entre 6 e 18 meses de idade com a introdução do glúten na alimentação, apresentando principalmente sintomas gastrointestinais como desnutrição, diarreia, dor abdominal, síndrome de má absorção, perda de peso, atraso no crescimento e distensão abdominal (TORTORA et al., 2016).

Quadro 1. Análise descritiva dos artigos originais (pesquisa em humanos) cujos estudos avaliaram doença celíaca e terapia com probióticos entre 2013 e 2020.

Autores, ano de Publicação	Título e tipo de pesquisa	Tipo de pesquisa	N / local (cidade/estado (país))	Público-alvo	Conclusões dos estudos
SMECUOL et al., 2013	Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of <i>Bifidobacterium infantis</i> Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease	Estudo exploratório, randomizado, duplo-cego	N= 22 Local: Buenos Aires, Argentina	Pacientes com DC não tratada do hospital de Gastroenterologia Dr. Carlos Bondorino Udaondo.	O probiótico analisado melhora alguns sintomas clínicos e alterações imunológicas, mas não altera o processo inflamatório.
OLIVARES et al., 2014	Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. British Journal of Nutrition	Ensaio duplo cego randomizado	N= 36 Local: Reus, Tarragona e Barcelona.	Crianças do Hospital Universitari Sant Joan (Reus, Tarragona) e do Hospital Universitari Sant Joan de Deu (Barcelona) com diagnóstico recente DC.	Os resultados sugerem que a administração com o probiótico pode melhorar o estado de saúde de pacientes com DC, com uma GFD, promovendo benefícios na redução de bactérias potencialmente pró-inflamatórias, reduziu os linfócitos T ativados e os marcadores inflamatórios (TNF- α).
KLEMENAK et al., 2015	Administration of <i>Bifidobacterium breve</i> Decreases the Production of TNF-a in Children with Celiac Disease	Estudo de intervenção duplo-cego	N= 64 Local: Maribor, Eslovênia	Crianças do departamento de Pediatria, Centro Clínico Universitário Maribor em um período de Outubro de 2013 a junho de 2014.	O estudo mostrou que a intervenção probiótica com cepas de <i>B. breve</i> teve efeito positivo na redução da produção de citocina pró-inflamatória TNF- α em crianças com DC em GFD. Após 3 meses depois do tratamento os níveis TNF- α aumentaram novamente.
HARNETT et al., 2016	Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial	Estudo de intervenção duplo-cego	N= 42 Local: Austrália e Nova Zelândia	Pessoas com DC que ainda estavam sofrendo com os sintomas, apesar de relatarem	A pesquisa mostrou que o tratamento não alterou de forma significativa as contagens microbianas gastrointestinais nem os resultados dos exames bioquímicos.

adesão a
uma GFD
nos últimos
doze meses.

(Continuação) ... Quadro 1 - Análise descritiva dos artigos originais (pesquisa em humanos) cujos estudos avaliaram doença celíaca e terapia com probióticos entre 2013 e 2020.

QUAGLIARIE LLO et al., 2016	Effect of <i>Bifidobacterium breve</i> on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study	Intervenção duplo cega controlada	N= 56 Local: Maribor, Eslovênia	Pacientes com DC do Departamento de Pediatria, Centro Clínico Universitário	O estudo demonstrou que a administração de três meses de cepas de <i>B. breve</i> pode tornar a microbiota intestinal de celíacos semelhante aos indivíduos saudáveis.
MARTINELLO et al., 2017	Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients.	Estudo Experimental de intervenção não randomizado	N= 31 Local: Florianópolis, SC, Brasil	Participantes com DC que fazem parte da Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA) que foram recrutados durante seus encontros mensais.	A suplementação com probióticos aumentou a contagem de bifidobactérias fecais dos celíacos, mas continuou inferior quando comparados aos pacientes saudáveis.
FRANCAVILL A et al., 2019	Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms.	Estudo prospectivo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo e multicêntrico.	N= 96 Local= Bari, Castellana Grotte (BA), Foggia e Taranto	Pacientes voluntários das Unidades de Gastroenterologia da Universidade de Bari, Castellana Grotte (BA), Foggia e Taranto com DC tratados com uma dieta sem glúten a mais de 2 anos.	A mistura de probióticos é eficaz para o tratamento em pacientes com DC com sintomas do tipo síndrome do intestino irritável. Obteve melhora na dor, na modificação da microbiota intestinal e é benéfico em longo prazo, podendo ser favorável também para as manifestações gerais que a doença pode gerar.
UUSITALO et al., 2019	Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk.	Estudo de coorte prospectivo	N= 6.520 Local: EUA e na Finlândia, Alemanha e Suécia	6 centros de pesquisa clínica localizados no Colorado, Geórgia e Washington nos EUA e na Finlândia, Alemanha e	A suplementação de probióticos nos primeiros anos de vida não foi associada à doença celíaca ou na CDA. Os resultados em relação à exposição aos probióticos durante as primeiras semanas de vida que foi associada a

Suécia. Recém-nascidos com critérios de inclusão com base na genotipagem HLA. um pequeno aumento no risco de doença celíaca precisa de uma investigação mais profunda.

Continuação) ... Quadro 1 - Análise descritiva dos artigos originais (pesquisa em humanos) cujos estudos avaliaram doença celíaca e terapia com probióticos entre 2013 e 2020.

HAKANSSON et al., 2019	Effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> and <i>Lactobacillus paracasei</i> on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo.	N= 78 Local: Suécia	Crianças com CDA em uma dieta contendo glúten que foram testadas positivamente para autoanticorpos tTG em um estudo de coorte de nascimento prospectivo.	A administração oral diária do probiótico estudado pode modular a resposta imunológica periférica em crianças com CDA.
DEMIREN, 2020	Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease?	Estudo observacional	N= 82 Local: Yildirim, Bursa, Turquia.	Pacientes com níveis elevados de anti-tTG, mas que não foram histopatologicamente diagnosticados com DC.	Os pacientes do grupo simbiótico tiveram uma redução significativa nos níveis de anti-tTG em comparação com o grupo controle.

Legenda: DC: Doença Celíaca; GFD: Dieta livre de glúten; HLA: Antígeno Leucocitário Humano; CDA: Autoimunidade para Doença Celíaca.

Quadro 2. Sumário dos resultados levantados na revisão sistemática sobre estudo da ação dos probióticos na terapia nutricional da doença celíaca entre 2013 e 2020.

CRITÉRIOS INVESTIGADOS	RESULTADOS ANALISADOS	REFERÊNCIAS
Número total de artigos da revisão	10	SMECUOL et al., 2013; OLIVARES et al. 2014; ; KLEMENAK et al., 2015;
N total de indivíduos investigados (F/M)	N Feminino: 1.281 N Masculino: 892	HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; QUAGLIARIELLO et al., 2016; MARTINELLO; ROMAN;

		SOUZA, 2017; FRANCAVILLA et al., 2019; UUSITALO et al., 2019; HAKANSSON et al., 2019; DEMIROREN, 2020
Todos com DC divididos em grupo probiótico e placebo	<p>2013: Total (N=22) todos com DC. Divididos em grupo placebo (N=10) e probiótico (N=12).</p> <p>2014: Total (N=33) todos com DC. Divididos em grupo probiótico (N=17) e grupo que recebeu placebo (N=16).</p> <p>2016: Total (N=42) todos com DC. Divididos em grupo probiótico (N=21) e grupo placebo (N=21).</p> <p>2019: Total (N=96). Divididos em grupo probióticos (N=41) e grupo placebo (N=55).</p>	SMECUOL et al., 2013; OLIVARES et al. 2014; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; FRANCAVILLA et al., 2019
Divididos em grupo DC com probiótico e placebo e grupo com pessoas saudáveis para comparar	<p>2015: Total (N=64). Divididos em 3 grupos= pacientes com DC (N=46). Divididos em 2 grupos probiótico (N=22) e grupo placebo (N=24). E o grupo controle com pessoas saudáveis (N=18) sem consumir probiótico ou placebo.</p> <p>2016: Total (N=56). Divididos em 3 grupos= grupo DC (N=40) divididos em probiótico (N=20) e placebo (N=20) e saudáveis (N=16) grupo controle</p>	KLEMENAK et al., 2015; QUAGLIARIELLO et al., 2016
Divididos em grupo com DC recebendo probiótico e grupo saudável sem placebo	2017: Total (N= 31). Divididos em 2 grupos: Grupo pacientes com DC e consumo de probiótico (n=14) e grupo pessoas saudáveis com consumo de probióticos (n=17).	MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017
Não foi dividido em grupo placebo nem probiótico	2019: Estudo de coorte (N=6.520) com crianças geneticamente suscetíveis a DC. Desses (N=1.667) utilizaram probióticos no primeiro ano de vida.	UUSITALO et al., 2019
Pacientes com risco genético para DC, antes do tratamento com dieta sem glúten	2019: Divididos em 2 grupos: grupo probiótico (N=40) e grupo placebo (N=38).	HAKANSSON et al., 2019
Todos com DC dividido em grupo que recebeu simbióticos e grupo que não recebeu	2020: Total (N=82). Grupo simbiótico (N=41) e grupo que não recebeu nada (N=41)	DEMIROREN, 2020
Níveis de anti-tTG (anticorpos anti-transglutaminase tecidual), após a	2013: Redução das concentrações de anticorpos séricos nos pacientes que	SMECUOL et al., 2013; HAKANSSON et al., 2019; DEMIROREN, 2020

suplementação com probióticos.	com receberam os probióticos em comparação ao grupo placebo.	
	2019: Não houve diferença geral nos níveis medianos do autoanticorpo tTG entre os dois grupos (placebo e probióticos).	
	2020: O grupo simbiótico teve uma redução significativa nos níveis de anti-tTG em comparação com o grupo controle.	
Faixa etária / sexo mais acometida (que participou da pesquisa)?	2013: 18 a 74 anos – feminino (82%) 2014: 2 a 7 anos – feminino (58%) 2015: 1 e 19 anos – feminino (64%) 2016: 18 e 70 anos – feminino (83%) 2016: 1 a 19 anos – feminino (62%) 2017: 18 a 60 anos – feminino (54%) 2019 : 18 a 63 anos – feminino (84%) 2019: 0,3 meses a 1 ano de idade – feminino (59%) 2019: 3 a 7 anos de idade-masculino (92%) 2020: 4 a 12 anos –feminino (51%)	SMECUOL et al., 2013; OLIVARES et al. 2014; KLEMENAK et al., 2015; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; QUAGLIARIELLO et al., 2016; MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017; FRANCAVILLA et al., 2019; UUSITALO et al., 2019; HAKANSSON et al., 2019; DEMIROREN, 2020
Estado nutricional	2014: aumentos do percentil de altura ($P = 0,048$) no grupo B. longum CECT 7347. Diferenças significativas nos aumentos percentuais de peso não foram detectadas ($P = 0 \cdot 234$). 2016: IMC não diferiram significativamente após o tratamento. 2019: Não teve diferença entre grupo placebo e probióticos (dados não apresentados).	OLIVARES et al. 2014; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; HAKANSSON et al., 2019

Legenda: DC: Doença Celíaca.

Por conseguinte, na forma atípica, os sintomas acontecem nas crianças entre 5 e 7 anos de idade, nos adolescentes e adultos, apresentando distensão abdominal, náuseas, vômitos e constipação. A manifestação assintomática, também conhecida como silenciosa, é caracterizada pela ausência de sinais e sintomas, mas com positividade nos testes sorológicos. Entretanto, a DC é diagnosticada com mais frequência na infância e na adolescência, mas pode se

desenvolver em qualquer idade. Nos últimos anos vários estudos relataram o aumento da taxa de incidência da DC nos idosos, informando em algumas situações a demora no diagnóstico é justificada pela faixa etária com baixo índice de suspeita e os sintomas são relacionados a outros problemas, por exemplo, as doenças autoimunes, neoplasias, síndrome do intestino irritável, anemia, e alterações nos hábitos intestinais (SANTOS; RIBEIRO, 2019; DOMINGUES, 2017).

Quanto ao diagnóstico, apenas três autores (SMECUOL et al., 2013; HAKANSSON et al., 2019; DEMIROREN, 2020), analisaram os níveis de anti-tTG (anticorpos anti-transglutaminase tecidual) na população estudada, após a suplementação com probióticos. O estudo de Smecuol e colaboradores (2013), teve o objetivo de analisar os marcadores imunológicos inflamatórios presentes nos celíacos antes do tratamento com probióticos e uma GFD avaliando se houve alguma alteração após o tratamento de 3 semanas com probióticos. Dessa forma, a análise final concluiu que as concentrações de anticorpos séricos foram reduzidas nos pacientes que receberam os probióticos em comparação ao grupo placebo, mas que é necessário realizar mais testes com um número maior de participantes e verificar se após um período sem utilizar a suplementação os efeitos ainda vão ser positivos. Por outro lado, o estudo de Hakansson et al. (2019), comparou os níveis de autoanticorpos tTG na população estudada após a suplementação de probióticos, concluindo que não houve diferença geral nos níveis medianos do autoanticorpo tTG entre os dois grupos (placebo e probióticos) ao longo do tempo, embora a diminuição nos níveis fosse mais forte para IgA-tTG do que para IgG-tTG. O terceiro estudo (DEMIREN, 2020), analisou os níveis de anti-tTG após 2 a 6 meses de suplementação, concluindo que os pacientes do grupo simbiótico tiveram uma redução significativa nos níveis de anti-tTG em comparação com o grupo controle, observando que os pacientes que a avaliação histopatológica não confirmou o diagnóstico de DC e apresentam níveis elevados de anti-tTG, podem utilizar simbióticos para diminuir os níveis de anti-tTG que são pró-inflamatórias. Nesse sentido, a patogênese da DC envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Quando a patogênese da DC é desencadeada pela presença do glúten resulta na defesa do sistema imunológico, que o reconhece como um patógeno. Em condições normais o epitélio intestinal é impermeável a macromoléculas como as proteínas do glúten,

e algumas junções celulares funcionam como barreira para essas moléculas. Nos celíacos a permeabilidade intestinal é aumentada, estimulando o sistema imune inato a gerar uma resposta inflamatória e produção de autoanticorpos destruindo a superfície de absorção das células da mucosa duodenal encurtando as microvilosidades desenvolvendo como consequência a atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal. Essa resposta imune adaptativa permite a classificação da DC como doença autoimune pela comunidade científica, contribuindo também para o desenvolvimento dos sintomas da ataxia ao glúten e manifestações de sintomas extraintestinais (ESTEVEZ, 2016; CAMPOS et al., 2018; SILVA, 2017; KAUKINEN; MÄKI, 2014; LEBWOHL; SANDERS; GREEN, 2018; LEONARD et al., 2017).

Outro aspecto analisado por alguns estudos foi o estado nutricional dos participantes após o tratamento com probióticos. De acordo com Olivares e colaboradores (2014), o grupo que recebeu probiótico teve aumento do percentil de altura ($P = 0,048$), mas não obteve diferenças significativas nos aumentos percentuais de peso. Assim como o estudo de Harnett e colaboradores (2016), os resultados do índice de massa corporal (IMC) final não diferiram significativamente após o tratamento. O estudo de Hakansson e colaboradores (2019), concluíram que os dados antropométricos (peso e altura) não foram diferentes entre o grupo placebo e probiótico, porém os dados não foram apresentados na pesquisa. Os sintomas extraintestinais na DC podem variar em gravidade, podendo estar entre estes sintomas clínicos à perda de peso e o déficit no crescimento. Entretanto, alguns estudos revelou o aumento do número de crianças, adolescentes e adultos com sobrepeso e obesidade no momento de diagnóstico da DC. Indicando que esses dados coincidem com as características da população em geral dos países subdesenvolvidos. Por outro lado, a baixa estatura é a manifestação extraintestinal mais comum em crianças por apresentar um grau de atrofia das vilosidades mais grave em comparação aos pacientes com manifestações gastrointestinais ou assintomáticos. Em geral, dentro de 24 meses após o início de uma GFD as crianças celíacas com baixa estatura devem recuperar a altura adequada, quando a baixa estatura é persistente mesmo após a GFD, provavelmente essas crianças possuem outras morbidades associadas, como doença inflamatória intestinal, aversão alimentar, deficiência do hormônio do crescimento e síndrome de Turner. No entanto, se o

diagnóstico da DC for após a puberdade a chance de recuperação do crescimento é menor, sendo necessário tratamentos alternativos (SHAHRAKI; SHAHRAKI; HILL, 2018; SIQUEIRA et al., 2014; JERICHO; GUANDALINI, 2018).

Atualmente o principal tratamento para a DC é a exclusão das proteínas gliadina, secalina e a hordeína da dieta, e em pouco mais da metade dos estudos analisados (KLEMENAK et al., 2015; HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016; QUAGLIARIELLO et al., 2016; MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017; FRANCAVILLA et al., 2019), citados nos Quadros 1 e 2, todos os participantes com DC eram tratados com uma GFD, antes da suplementação de probióticos. A pesquisa do Smecuol et al. (2013), os participantes tinham uma dieta contendo glúten com consumo de pelo menos 12g por dia, com o objetivo de averiguar se os probióticos utilizados pelos participantes na pesquisa iriam tratar ou melhorar os problemas ocasionados pela DC. Os estudos analisados por Hakansson et al. (2019) e Demiroren (2020), os participantes da pesquisa não estavam em tratamento com uma GFD, com o objetivo de avaliar o efeito do suplemento com probiótico em pacientes geneticamente com risco de desenvolver DC.

Tabela 3. Tipos de probióticos utilizados nos estudos da revisão sistemática com principais características analisadas.

PROBIÓTICOS: TIPOS	QUANTIDADE/ DURAÇÃO	REFERÊNCIAS
<i>Bifidobacterium infantis</i> naten life start strain super strain (Lifestart 2), (2×10^9 unidades formadoras de colônia por cápsula)	2 cápsulas 3 vezes ao dia antes das refeições (café da manhã, almoço e jantar) por 3 semanas	SMECUOL et al. 2013
<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347 (10^9 unidades formadoras de colônia/ cápsula por dia).	1 cápsula por dia por 3 meses	OLIVARES et al. 2014
Mistura de 50% <i>Bifidobacterium breve</i> BR03 e 50% <i>B. breve</i> B632 (2×10^9 unidades formadoras de colônias).	2g de pó contendo os probióticos, ingeridos antes do café da manhã por 3 meses.	KLEMENAK et al., 2015
Mistura de bactérias probióticas contendo 450 mil milhões de bactérias liofilizadas viáveis de <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus</i>	1 sachê por via oral com água ou suco nas refeições da manhã e da noite por 3 meses.	HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016

<i>plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , e <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> .		
Mistura de 2 cepas, <i>B. breve</i> BR03 (DSM 16604) e <i>B. breve</i> B632 (DSM 24706) (1:1), administrada como pó liofilizado em uma dosagem diária de 10 ⁹ Unidades formadoras de colônias (UFC) de cada cepa.	2 g de pó ingeridas no café da manhã durante três meses.	QUAGLIARIELLO et al., 2016
Concentração de 10 ⁸ UFC de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> .	Ingestão diária de 100g do iogurte com os porbióticos por 30 dias.	MARTINELLO; ROMAN; SOUZA, 2017
Mistura de 5 cepas de bactérias de ácido láctico e bifidobactérias: <i>Lactobacillus casei</i> LMG 101/37 P-17504 (5 × 10 ⁹ UFC/sachê), <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 4528 (5 × 10 ⁹ UFC/sachê), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi1 LMG P-17502 (10 × 10 ⁹ UFC/sachê), <i>Bifidobacterium breve</i> Bbr8 LMG P-17501 (10 × 10 ⁹ UFC/ sachê), <i>B.breve</i> BI10 LMG P-17500 (10 × 10 ⁹ UFC/ sachê).	1 sachê com probióticos uma vez por dia por 6 semanas.	FRANCAVILLA et al., 2019
<i>Lactobacillus reuteri</i> e <i>L. rhamnosus</i> , embora 17% das famílias não conseguiram identificar a marca dos probióticos que usaram.	Primeiro ano de vida.	UUSITALO et al., 2019
10 ¹⁰ UFC / dia de bactérias liofilizadas <i>L. plantarum</i> HEAL9 (DSM 15312) e <i>L. paracasei</i> 8700: 2 (DSM 13434).	1,0g do sachê com os probióticos uma vez ao dia por 6 meses.	HAKANSSON et al., 2019
Incluiu probióticos multi-cepas (NBL Probiotic Gold cachet; Nobel, Istanbul, Turkey; incluindo 2,5 × 10 ⁹ UFC de bactérias vivas: <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , 625 mg de frutooligossacarídeo e vitaminas A, B1, B2 e B6.	Dose diária do simbiótico por 20 dias.	DEMIROREN, 2020

A GFD deve ser definitiva e permanente, com a possibilidade de reverter as manifestações clínicas e as patologias associadas prevenindo complicações a longo prazo nos celíacos, mas pode desencadear deficiências em cálcio, vitamina B12, vitamina C, folato, magnésio, zinco, selênio, ferro, folato, proteínas e fibras e maior ingestão de gordura, açúcares, sódio e carboidratos. Dito isso, o tratamento para DC deve ser individualizada e monitorada considerando as necessidades nutricionais, idade, sexo, situação fisiopatológica, etapa evolutiva

da doença e o estado de gravidade do paciente (CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013). Deve-se observar se os sintomas estão sendo persistentes ou evoluindo para uma doença celíaca refratária (DCR) tipo 1 ou tipo 2, quando o paciente não responde ao tratamento direcionado para a DC (RUBIO-TAPIA et al., 2013; SANTOS; RIBEIRO, 2019; TEIXEIRA, 2012; ALCANTARA et al., 2018; LERNER; O'BRYAN; MATTHIAS, 2019; MELINI; MELINI, 2019).

Atualmente além da suplementação das possíveis deficiências nutricionais nos celíacos, vem sendo pesquisado a suplementação de probióticos nessa população. Nos pacientes celíacos a microbiota intestinal está envolvida na progressão, patogênese e apresentação clínica da doença. Nesse sentido, os probióticos podem contribuir para digerir as proteínas do glúten em pequenos polipeptídeos não imunogênicos, diminuindo ou excluindo o gatilho para o desenvolvimento da DC. Além de manter a barreira intestinal impedindo a passagem de polipeptídeos imunogênicos à lâmina própria intestinal e contribuir para a homeostase da microbiota intestinal e regular a resposta imune inata e adaptativa do organismo (CHIBBAR; DIELEMAN, 2019; CRISTOFORI et al., 2018). Nesta revisão os estudos analisados utilizaram diferentes tipos de cepas bacterianas, apresentados de forma sumária no Quadro 3. O estudo Smecuol et al. (2013) utilizou o probiótico *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain (Lifestart 2), (2×10^9 unidades formadoras de colônia por cápsula). Os pacientes receberam 2 cápsulas da suplementação 3 vezes ao dia, por 3 semanas, com uma dieta contendo pelo menos 12g de glúten por dia, demonstrou melhora alguns sintomas da DC não tratada, como a constipação, indigestão e refluxo gastroesofágico. Produz algumas alterações imunológicas, mas não modificam o processo inflamatório sendo necessário maior investigação. O estudo Olivares et al. (2014), verificou os efeitos do probiótico *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (10^9 unidades formadoras de colônia) diariamente por 3 meses juntamente com uma GFD, em crianças com DC diagnosticadas recentemente. Concluindo que houve benefícios na redução de bactérias potencialmente pró-inflamatórias, reduziu os linfócitos T ativados além de diminuir os marcadores inflamatórios (TNF- α) que podem contribuir para a melhora da homeostase imunológica em pacientes celíacos. A pesquisa de Klemenak et al. (2015), teve como base de estudo duas cepas probióticas *Bifidobacterium breve* BR03 e *B.breve* B632 (2×10^9 unidades formadoras de

colônias) testado por 3 meses em crianças que diariamente ingeriam as culturas probióticas uma vez ao dia, concluindo que a intervenção probiótica com cepas de *B. breve* teve efeito positivo na redução da produção de citocina pró-inflamatória TNF- α na população analisada, mas após um período sem o tratamento do probiótico a citocina aumentou novamente.

Outra pesquisa (HARNETT; MYERS; ROLFE, 2016), misturou bactérias probióticas contendo 450 mil milhões de bactérias liofilizadas viáveis de *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* em um sachê para os participantes diagnosticados com DC tomarem duas vezes ao dia por 12 semanas, concluindo que não houve alterações significantes na microbiota medida nesta população. Em contraste, Quagliariello et al. (2016), utilizou uma formulação contendo *B. breve* BR03 (DSM 16604) e *B. breve* B632 (DSM 24706) (1: 1), administrado na forma de pó liofilizado em uma dosagem diária de 10^9 UFC de cada cepa em pacientes celíacos diariamente por 3 meses. Concluindo que a administração dos probióticos analisados pode tornar a microbiota intestinal de celíacos semelhante aos indivíduos saudáveis, restaurando a quantidade de algumas comunidades microbianas que são importantes para as condições fisiológica normais. Outro ensaio (MARTINELLO et al., 2017), analisou a suplementação de probióticos em celíacos após o consumo diário de 100g de iogurte contendo 10^8 UFC de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* por 30 dias. Concluindo que a suplementação aumentou significativamente o número de bifidobactérias nas fezes dos celíacos, mas não foi suficiente para atingir a concentração encontrada em indivíduos saudáveis, o resultado do pH fecal de ambos os grupos não foram significativamente diferentes. Enquanto que outro estudo (FRANCAVILLA et al., 2019), avaliou os efeitos da mistura de 5 cepas de bactérias de ácido láctico e bifidobactérias: *Lactobacillus casei* LMG 101/37 P-17504 (5×10^9 UFC/sachê), *Lactobacillus plantarum* CECT 4528 (5×10^9 UFC/sachê), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi1 LMG P-17502 (10×10^9 UFC/sachê), *Bifidobacterium breve* Bbr8 LMG P-17501 (10×10^9 UFC/ sachê), *B. breve* BI10 LMG P-17500 (10×10^9 UFC/sachê) por 6 semanas em pacientes diagnosticados com DC com adesão a uma dieta GFD com manifestações clínicas do tipo síndrome do

intestino irritável (SII). A análise final do estudo concluiu que o tratamento pode ser benéfico caracterizado pelo aumento de bifidobactérias na microbiota intestinal, melhorando a gravidade dos sintomas (inchaço funcional, constipação funcional, diarreia funcional e distúrbio intestinal não especificado).

Os autores da pesquisa Uusitalo et al. (2019), analisaram crianças geneticamente suscetíveis à DC e DM1 que utilizaram *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus rhamnosus* no primeiro ano de vida. Concluindo que a suplementação de probióticos no primeiro ano de vida não possui associação protetora para desenvolver autoimunidade para DC ou doença celíaca em crianças com risco aumentado de DM1 e DC. Em um estudo também citado na tabela 1 (HAKANSSON et al., 2019), avaliou os efeitos do suplemento alimentar probiótico contendo cepas selecionadas de *Lactobacillus* de duas espécies diferentes, *L. plantarum* (cepa HEAL9) e *L. paracasei* (cepa 8700: 2) por seis meses, em crianças geneticamente com risco de desenvolver DC que foram testadas positivamente para autoanticorpos de transglutaminase tecidual (tTG), sem uma dieta GFD. Esse estudo concluiu que a administração dos probióticos analisados pode modular a resposta imunológica periférica em crianças com CDA. Por último, outro estudo mais atual (DEMIROREN, 2019), avaliou pacientes com níveis elevados de anti-tTG, mas que não foram histopatologicamente diagnosticados com DC, sem terapia nutricional com GFD. O tratamento com grupo simbiótico foi com multi-cepas NBL Probiotic Gold cachet; Nobel, Istanbul, Turkey; incluindo $2,5 \times 10^9$ UFC de bactérias vivas incluindo: *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, 625mg de frutooligossacarídeo e vitaminas A, B1, B2 e B6 por 20 dias. Os resultados desse estudo mostraram que os níveis de anti-tTG diminuíram significativamente no grupo simbiótico em comparação com o grupo controle.

Os estudos analisados apresentaram limitações quanto ao pequeno tamanho da população estudada, os efeitos em longo prazo, duração de tratamento relativamente curta para detectar efeitos clínicos, além de não avaliarem os fatores responsáveis, quando os resultados não foram positivos, deixando questões que precisam ser consideradas para análise em estudos de acompanhamento mais longos.

5. Conclusão

Os resultados apresentados nesta revisão podem concluir que a suplementação de probióticos possui efeitos benéficos tanto em pacientes com DC como em crianças geneticamente com risco de desenvolver DC, principalmente associada com uma GFD. Foi observado que ao utilizar mix de cepas com probióticos o resultado é mais eficiente reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e a resposta imunológica periférica, podendo tornar a microbiota intestinal dos celíacos semelhantes aos indivíduos saudáveis, aumentando a contagem de bifidobactérias fecais nos celíacos e melhorando sintomas como inchaço, constipação, diarreia e distúrbio intestinal não especificado nos pacientes com DC com sintomas do tipo síndrome do intestino irritável. As cepas mais utilizadas foram *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Lactobacillus plantarum*, *L. paracasei* e *L. acidophilus*. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para desenvolver recomendações dietéticas específicas para pacientes celíacos, quais cepas de probióticos utilizar e avaliar o equilíbrio de outras bactérias.

Referências

- ALCANTARA, Guilherme Correia, et al. Complicações da doença celíaca associada ao transgresso à dieta isenta de glúten. **Rev. e-ciência**. Vol. 6(1), p. 42-48. 2018. Disponível em: <http://www.revistafjn.com.br/revista/index.php/eciencia/article/view/10/PDF%20362>. DOI: <http://dx.doi.org/10.19095/rec.v6i1.362.g136>. Acesso em 22-10-2020.
- ALMEIDA, Lucas Malta. Prevalência de Doença Celíaca entre usuários idosos do laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2012. 78p. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/13301>. Acesso em 20-10-2020.
- BAPTISTA, Carlos Guilherme. Diagnóstico diferencial entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não-celíaca: uma revisão. **International Journal of Nutrology**. Abr, vol. 10(2), p. 46-57. 2017. Disponível em: <https://docplayer.com.br/48721794-Diagnostico-diferencial-entre-doenca-celiaca-e-sensibilidade-ao-gluten-nao-celiaca-uma-revisao.html>. DOI: 10.1055/s-0040-1705288. Acesso em 30-08-2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença celíaca. nov 11 [acesso em 30-08-2020]; Seção 1. 2015. Disponível em: <http://ress.iec.gov.br/ress/home/carregarPagina?lang=pt&p=instrucoesAutores>

CAMPOS, Caroline G. Pustiglione, *et al.* Doença celíaca e o conhecimento dos profissionais de saúde da atenção primária. **R. Saúde Públ.** Dez., vol 2, p. 54-62. 2018 Disponível em: <http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rssp/article/view/90>. DOI: <https://doi.org/10.32811/25954482-2018v1n2p54>. Acesso em 22-10-2020.

CASTILHOS, Amélia C., *et al.* Quality of life evaluation in celiac patients from southern brazil. **Arq Gastroenterol.** Sep., vol. 52(3), p. 1678-4219. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ag/v52n3/0004-2803-ag-52-03-171.pdf>. DOI: 10.1590/S0004-28032015000300003. Acesso em 08-09-2020.

CERQUEIRA, Juliana X. de Miranda, *et al.* Doença Celíaca e outros distúrbios associados ao glúten. In: COMINETTI, Cristiane; COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2 th ed. Barueri: Manole; 2020. p. 1378.

CHIBBAR, Richa; DIELEMAN, Levinus A. The gut microbiota in celiac disease and probiotic. **Nutrients.** Oct. vol. 11(10), p. 2375. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2375/htm>. DOI: 10.3390/nu11102375. Acesso em 07-10-2020.

CRISTOFORI, Fernanda, *et al.* Probiotics in Celiac Disease. **Nutrients.** Nov. vol. 10(12):1824, p. 01-13. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1824>. DOI: 10.3390/nu10121824. Acesso em 07-10-2020.

CUNHA, Mariana; CARNEIRO, Fatima; AMIL, Jorge. Doença celíaca refratária. **Arquivos de Medicina.** Fev. vol. 27(1), p. 19-26. 2013. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132013000100003. Acesso em 10-10-2020.

DEMIROREN, Kaan. Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease? **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.** Jul., vol. 23(4), p. 397-404. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704500>. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.4.397. Acesso em 01-09-2020.

DOMINGUES, Alessandra dos Santos. Prevalência de doença celíaca em pacientes pediátricos com doença de kawasaki de Brasília [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 103p. 2017. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/24583>

ESTEVES, Helena M. P. Damas. Doença celíaca: da patofisiologia e manifestações [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, 2016. 35 p. Disponível em: <https://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/87434/2/167001.pdf>. Acesso em: 20-10-2020.

FERREIRA, Fatima; INÁCIO, Felipe. Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia.** Set, vol. 26(3), p. 171-187. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v26n3/v26n3a02.pdf>. Acesso em 30-08-2020.

FRANCAVILLA, Ruggiero, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms. **J Clin Gastroenterol**. Mar., vol. 53(3), p. 117-125. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688915>. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001023. Acesso em 01-09-2020.

GREEN, Peter H, R.; KRISHNAREDDY, Suneeta; LEBWOHL, Benjamin. Clinical Manifestations of Celiac Disease. Digestive Diseases. **J Dig Dis**, Apr vol. 33(2), p. 137-140. 2015 Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25925914>. DOI: 10.1159/000370204.

HAKANSSON, Asa, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Nutrientes**. Aug vol.11(8):1925, p. 01-12. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426299/>. DOI: 10.3390/nu11081925. Acesso em 11-10-2020.

HARNETT, Joanna; MYERS, Stephen P.; ROLFE, Margaret. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. Hindawi Publishing Corporation. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Jun. vol. 16, p. 1-17. 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/9048574/>. DOI: 10.1155/2016/9048574. Acesso em 23-09-2020.

HILL, Colin, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. Jun., vol. 11, p. 506–514. 2014. Disponível em: <https://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/11/hill-ISAPP-consensus-panel-probiotic-definition-141.pdf>. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66. Acesso em 23-09-2020.

HUSBY, S., et al. Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. Jan., vol 54, p. 136-160. 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Acesso em: 23-09-2020.

JERICO, Hilary; GUANDALINI, Stefano. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. **Nutrients**. Jun. Vol. 10(6), p. 755. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/755/htm>. DOI: 10.3390/nu10060755. Acesso em 07-10-2020.

KAUKINEN, Katri; MÄKI, Markku. Celiac disease in 2013: new insights in dietary-gluten-induced autoimmunity. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. 2014. Vol. Feb. 11(2), p. 80-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322900/>. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.232. Acesso em 07-10-2020.

KLEMENAK, Martina, et al. Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. **Dig Dis Sci**. Nov., vol. 60(11), p. 3386-92. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134988/>. DOI: 10.1007 / s10620-015-3769-7. Acesso em 15-09-2020.

LEBWOHL, Benjamin; SANDERS, David S.; GREEN, Peter H. R. Celiac disease. **Lancet**. Jul. vol. 391(10115), p. 70-81. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760445/>. DOI:10.1016/S0140-6736(17)317968. Acesso em 22-09-2020.

LEONARD, Maureen M., et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. **JAMA**. Aug. vol. 318(7), p. 647-56. 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2648637>. DOI: 10.1001/jama.2017.9730. Acesso em 22-09-2020.

LERNER, Aaron; O'BRYAN, Tomas; MATTHIAS, Torsten. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. **Frontiers in Pediatrics**. Oct. vol. 7:414, p 1-8. 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00414/full>. DOI:10.3389/fped.2019.00414. Acesso em 22-09-2020.

LUDVIGSSON, Jonas F., et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**. Jan. vol. 62(1), p. 43–52. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440559/>. DOI: 10.1136 / gutjnl-2011-301346. Acesso em 25-09-2020.

MACHADO, Maria Estre Pereira da Conceição, et al. Triagem sorológica para doença celíaca em adolescentes. **Rev bras epidemiol**. Mar. Vol. 18(1), p. 149-56. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/1415-790X-rbepid-18-01-00149.pdf>. DOI: 10.1590/1980-5497201500010012. Acesso em 22-10-2020.

MARTINELLO, Flávia; ROMAN, Camila Fontana; SOUZA, Paula Alves de. Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients. **Arq Gastroenterol**. Apr-jun, vol. 54(2), p. 85-90. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000428032017000200085. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-07. Acesso em 11-09-2020.

MOCAN, Oana; DUMITRAȘCU, Dan L. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. **Clujul Med**. Jul, vol. 89(3), p. 335-42. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990427/>. DOI: 10.15386 / cjmed-698. Acesso em 10-10-2020.

MELINI, Valentina; MELINI, Francesca. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. **Nutrients**. Jan. vol. 11(1):170, p. 01-21. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650530/>. DOI: 10.3390 / nu11010170. Acesso em 11-09-2020.

OLIVARES M, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. **British Journal of Nutrition**. Jul. Vol. 1120(1), p.

30-40. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774670/>. DOI: 10.1017 / S0007114514000609. Acesso em 04-09-2020.

QUAGLIARIELLO, Andrea, et al. Effect of Bifidobacterium breve on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. **Nutrientes** Oct. vol. 8(660), p. 1-16. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084046/#app1-nutrients-08-00660>. DOI: 10.3390 / nu 8100660. Acesso em 03-09-2020.

RADLOVIĆ, Nedeljko. Celiac Disease. **Srp Arh Celok Lek**. Feb. vol. 141(1-2), p. 122-126. 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/236091315_Celiac_Disease. DOI: 10.2298/ SARH1302122. Acesso em 15-10-2020.

RUBIO-TAPIA, Alberto, et al. American college of gastroenterology clinical Guideline: diagnosis and management of celiac disease. **Am J Gastroenterol**. May, vol. 108(5), p. 656–677. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706994/>. DOI: 10.1038 / ajg.2013.79

SANTOS, Ana Paula Alves, et al. Doença Celíaca: caminhos para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais**. Out., vol. 24(3), p. 381-387. 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v24n3a14.pdf>. DOI: 10.5935/2238-3182.20140106. Acesso em 15-10-2020.

SANTOS, Andressa Singolani; RIBEIRO, Cilene S. Gomes. Percepções de doentes celíacos sobre as consequências clínicas e sociais de um possível diagnóstico tardio na doença celíaca. **Demetra: Alimentação, Nutrição e Saúde**. Mar, vol. 14, p.1-17. 2019. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/view/33310/29088>. DOI: 10.12957/demetra.2019.33310. Acesso em 15-10-2020.

SAPONE, Anna, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. **BMC Med**. Feb, vol. 10:13. 2012 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292448/pdf/1741-7015-1013.pdf>. DOI: 10.1186 / 1741-7015-10-13. Acesso em 30-08-20.

SHAHRAKI, Touran; SHAHRAKI, Mansour; HILL, Ivor D. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. **Gastroenterology Review**. Feb. Vol. 13(2), p. 127–131. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040095/>. DOI: 10.5114/pg. 2018.73347. Acesso em 02-10-2020.

SILVA, Juliana C. Carvalho da. Fragilidades no cuidado em saúde às pessoas com Desordens Relacionadas ao Glúten (DRG) [dissertação]. 104p. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www.bdtd.uerj.br/handle/1/7249>. Acesso em 22-10-2020.

SIQUEIRA, Adlíz da Rocha, et al. Doença celíaca: um diagnóstico diferencial a ser lembrado. **Braz J Allergy Immunol**. Out. Vol. 2(6) p. 241-7. 2014. Disponível

em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v2n6a05%20(1).pdf. Acesso em: 02-10-2020.

SMECUOL, Edgardo, et al. Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of Bifidobacterium infantis Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease. **J Clin Gastroenterol**. Feb, vol. 47, p. 139–147. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314670/>. DOI: 10.1097 / MCG.0b013e31827759ac. Acesso 11-10-2020.

TEIXEIRA, Nelson F. GAvina. Doença celíaca atualizada [dissertação]. Covilhã: FCS-DCM, Universidade da Beira Interior, 2012. 56p. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/1077>. Acesso em 22-10-2020.

TORTORA, Rafaella, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. Jun. Vol. 51:1179-1183. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1186222>. Acesso em 02-10-2020.

UUSITALO, Ulla, et al. Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk. **Nutrientes**. Aug. vol. 11(8):1790, p. 01-14. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722940/>. DOI: 10.3390 / nu11081790. Acesso em 17-09-2020.

Autores

Sueli Essado Pereira, Michelle Metsavaht Salomão

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), 2002-2021, GO, Brasil.

* Autor para correspondência: suganutrir@gmail.com