

FATORES GENÉTICOS E DOENÇAS ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Claudia Luiza Suarte Soares¹
Dilamar Pereira dos Santos¹
Jehniffer Silva do Nascimento¹
Luciano Gonçalves Nogueira²

RESUMO

A Doença Celíaca é uma intolerância a ingestão de glúten em indivíduos com predisposição genética ou imunológica e está associada a várias patologias como a Infertilidade, a DMI e a SD. É caracterizada pela inflamação das vilosidades intestinais podendo envolver outros órgãos como fígado e o sistema nervoso. A DC apresenta um diagnóstico complexo, sendo que a biópsia intestinal é o padrão ouro para a descoberta da doença. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica avaliando os fatores genéticos e as principais patologias associadas a doença celíaca. Para isso foram utilizados artigos, revistas, editoriais e diretrizes de língua nacional e estrangeira. Diante disso, verificou-se que as ideias dos autores correspondentes das pesquisadas analisadas foram consensuais. Conclui-se que a doença celíaca ainda é uma patologia pouco conhecida e que se não tratada tem alta mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doença celíaca; Fatores genéticos; Doenças associadas.

GENETIC FACTORS AND DISEASES ASSOCIATED CELIAC DISEASE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Celiac disease is an intolerance to gluten ingestion in individuals with genetic or immunologic predisposition and is associated with various pathologies such as infertility, DMI and SD. It is characterized by inflammation of the intestinal villi may involve other organs such as liver and nervous system. The DC has a complex diagnosis, and the intestinal biopsy is the gold standard for the discovery of the disease. Thus, the objective of this study is to review literature evaluating the genetic factors and the main diseases associated with celiac disease. For this articles, magazines, editorials and guidelines for national and foreign language were used. Thus, there was that the ideas of the corresponding authors of the surveyed analyzed were consensual. Concluded that celiac disease pathogenesis is still a little known and who have untreated high mortality.

KEYWORDS: Celiac disease; Genetic factors; Associated diseases.

¹ Acadêmicas do Curso de Biomedicina da Faculdade União de Goyazes

² Orientador: Prof. Esp. em Psicopedagogia e Educação da Faculdade União de Goyazes

INTRODUÇÃO

Glúten é uma substância albuminoide, insolúvel em água que, com o amido e outros compostos, se encontra na farinha de trigo, centeio, cevada e aveia (KOTZE, cap.3).

A Doença celíaca é uma intolerância à ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, levando a atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e uma variedade de manifestações clínicas. A manifestação clínica da DC podem envolver o trato gastrointestinal, assim como pele, fígado, sistema nervoso, sistema reprodutivo, ossos e sistema endócrino (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Também pode ser encontrado com as denominações de enteropatia glúten-sensível, espru não tropical, esteatorréia idiopática e espru celíaco (SILVA et al., 2006).

A doença celíaca (DC) originou-se da época em que os seres humanos primitivos passaram de ser caçador-coletores para adotar um estilo de vida mais sedentário e basicamente agrícola. Tal fato histórico ocorreu por volta de 10.000 a.C. e envolveu o cultivo de cereais como o trigo, cevada, centeio, aveia através das gramíneas silvestres (SHILS, 2009).

Em 1888 foi descoberto a DC pelo pediatra britânico Samuel Gee, mas apenas na década de 1940 o glúten foi reconhecido como o causador do transtorno (YARAK, 2011)

A etiopatogenia da DC está relacionada com a interação entre fatores genéticos (HLA e outros), ambientais (glúten), imunológicos celulares (linfócitos B), e humorais (linfócitos T), que resultam nas alterações intestinais típicas da DC (Figura 1) (PEREIRA; FILHO, 2014).

A porção antigênica da proteína do glúten para os pacientes celíacos é predominantemente a gliadina do trigo, que apresenta alto teor dos aminoácidos glutamina e prolina, bem como a hordeína da cevada e a secalina do centeio. Também há potencial antigênico da avenina da aveia, que apresenta um teor intermediário dos aminoácidos glutamina e prolina, e que

pode determinar DC em casos de ingestão intensiva do cereal (BAPTISTA, 2006).

A gliadina e a glutenina são à base da utilização da farinha de trigo na preparação industrial ou doméstica de produtos de panificação e de massas. Consequentemente podem ser adicionados durante o processamento ou o preparo de alimentos na indústria, em domicílio ou nos serviços de alimentação. É comum a adição de trigo na produção de cafés instantâneos, achocolatados em pó, sorvetes, chicletes, sopas e papas enlatadas/desidratadas, embutidos cárneos, maioneses, molhos de tomate, mostardas, iogurtes, alimentos infantis (ARAUJO et al., 2010).

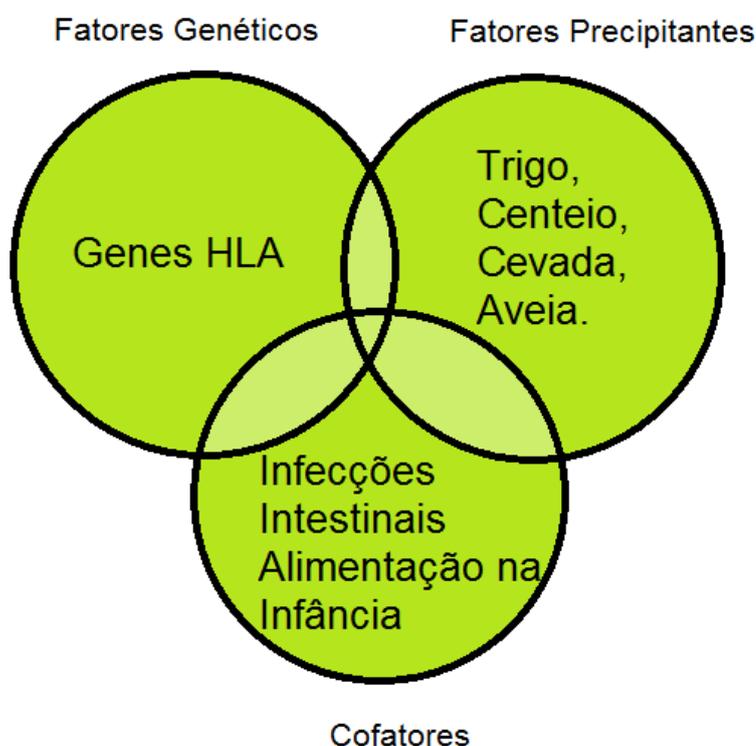


Figura 1- Fatores etiológicos envolvidos na doença celíaca.
[adaptada de Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. The Lancet. 2009;373(9673):1480-93.]

1. MORFOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA

Internamente, o intestino delgado possui minúsculas elevações chamadas vilosidades intestinais. As vilosidades possuem, em seu interior, vasos sanguíneos e linfáticos que recolhem os alimentos transformados (UNIVERSITARIO).

Nestas vilosidades intestinais ocorre a absorção dos nutrientes através da parede intestinal para a corrente circulatória. À medida que as alterações estruturais da doença celíaca se estabelecem nas vilosidades intestinais, com redução significativa da superfície de absorção, o indivíduo acometido por esta enfermidade torna-se desnutrido, não importa quanto alimento ele ingere. Com essa atrofia das vilosidades há uma dificuldade de absorção de nutrientes, principalmente gordura, cálcio, ferro e ácido fólico (IG SAÚDE, 2010).

A Figura 2 apresenta a atrofia das vilosidades intestinais do portador da DC:



Figura 2: Atrofia vilositária intestinal característica da DC. Fonte: Brasil escola

De fato, a intolerância ao glúten pode se manifestar através de uma miríade de sintomas, relacionados ao trato digestivo: dispepsia, distensão abdominal, flatulência, fezes gordurosas, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação; abdômen escavado ou globoso, aumento de ruídos hidroaéreos (KOTZE, cap.3).

2. PREVALÊNCIA

A prevalência da doença celíaca entre os países e em populações europeias ou de ancestralidade europeia varia de 0,3% a 1,0%; muitos casos, provavelmente, permanecem sem diagnóstico (CATASSI et al., 2002 apud ARAUJO et al., 2010). No Brasil, os dados estatísticos oficiais são desconhecidos; estima-se que existam 300 mil brasileiros portadores da doença, com maior incidência na Região Sudeste (SDEPANIAN et al., 1999 apud ARAUJO et al., 2010).

A DC pode ser considerada, mundialmente, um problema de saúde pública, principalmente devido à alta prevalência, frequente associação com morbidade variável e não específica e, em longo prazo, à probabilidade aumentada de aparecimento de complicações graves (SILVA et al., 2006).

A doença celíaca é mais frequente em mulheres, numa proporção de 2:1, e atinge predominantemente os indivíduos de cor branca. No Brasil, devido à miscigenação racial, já foi descrita em mulatos (ARAUJO et al., 2010).

3. CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo KOTZE, 2006 apud FARO, 2008, hoje a doença celíaca pode ser classificada nas seguintes formas: clássica, atípica, latente e assintomática.

O Quadro 01 apresenta as manifestações clínicas presente em cada uma delas:

CLASSIFICAÇÃO:	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA:
Clássica:	Predomínio de sintomas gastrintestinais, má absorção de nutrientes, com quadro de diarreia crônica e desnutrição.
Atípica:	Predominam sintomas não gastrintestinais; variam desde constipação intestinal até sintomas como baixa estatura, anemia, etc.
Latente:	Indivíduos com biopsia intestinal normal frente ao consumo de glúten e que anterior ou

	posteriormente, desenvolvem atrofia parcial ou total de vilosidades, retornando novamente ao normal após isenção do glúten da dieta.
Assintomática:	Esta presente entre os familiares de celíacos que possuem anticorpos positivos no soro, quadro também revertido pela dieta isenta de glúten.

Quadro 01: Classificação e manifestações clínicas da DC. Adaptada de FARO, 2008.

Para a biopsia intestinal, a classificação proposta por Marsh em 1992 é a mais utilizada ainda hoje. Os sintomas do paciente frequentemente correlacionam-se com o grau de lesão tecidual, conforme descrito abaixo:

- Marsh I:** lesão infiltrativa; arquitetura vilosa e mucosa normal; aumento de LIE (>30-40 linfócitos por 100 enterócitos contados).
- Marsh II:** lesão hiperplásica; semelhante ao Marsh I, mas apresenta também hiperplasia de criptas.
- Marsh III:** lesão destrutiva; subdividido em IIIa - atrofia vilosa parcial; IIIb - atrofia vilosa subtotal e IIIc - atrofia vilosa total (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Possivelmente, fatores como tempo de aleitamento materno mais prolongado, introdução mais tardia do glúten na dieta e, sobretudo, variações quantitativas e qualitativas na ingestão do glúten, têm influenciado na mudança da apresentação clínica da DC (BAPTISTA, 2006).

4. - DOENÇAS ASSOCIADAS

A Diabetes Mellitus, Infertilidade e, Síndrome de Down possuem uma prevalência aumentada para a doença celíaca.

4.1- DIABETES MELLITUS I

Ainda que o desencadeamento desta auto-imunidade não esteja completamente esclarecido, o seu reconhecimento permitiu compreender a

associação com outras doenças auto-imunes (DAI), entre elas a doença celíaca (DC), que apresenta genes de suscetibilidade comum ao DM1, sobretudo os alelos DQA1*0501 e DQB1*0201 (WHITACKER, 2008).

A lesão da mucosa intestinal na DC ativa permitiria a absorção de antígenos anômalos que induziriam uma resposta imune com produção de auto anticorpos contra células pancreáticas em indivíduos já geneticamente predispostos a DM1 (BRANDT, 2004).

Acompanhamentos em longo prazo de pacientes com DM1 e DC sugerem que após a introdução da dieta sem glúten ocorre melhora dos sintomas abdominais, recuperação do peso e modificações do padrão de controle metabólico (CALLIARI, 2004).

4.2– INFERTILIDADE FEMININA E DOENÇA CELÍACA

A associação da disfunção do sistema reprodutor feminino relacionado à DC tem sido citada por vários autores.

Vários estudos sugeriram que antes da instalação de dieta sem glúten mulheres com DC teriam maior prevalência de abortos recorrentes, crescimento intra-uterino restrito e natimortalidade aumentada. A hipótese de que a DC poderia ser considerada um fator de risco plausível para o aparecimento de malformações congênitas também foi aventada, pois as lesões jejunais levam a uma síndrome de má absorção com consequente carência de nutrientes como ferro, zinco e vitaminas (principalmente ácido fólico e vitaminas B₁₂, K e B₆), elementos importantes para o desenvolvimento fetal normal (MARTINS et al., 2006).

Desse modo, a falta desses nutrientes influencia na redução da fertilidade em mulheres ou alterações que incluem menarca tardia, amenorréia e menopausa precoce pode concebivelmente ser a característica clínica inicial que, finalmente, resulta em um diagnóstico de doença celíaca (FREEMAN, 2010).

Alguns estudos anteriores evidenciaram que seria entre 4 a 8% a prevalência de DC como fator de infertilidade. Outros autores observaram que 61,3% dessas tinham irregularidade menstrual, que períodos de amenorreia

sucederam em 43,9% dos casos em mulheres portadoras de DC na forma mais severa (PIAZZA et al., 2011).

De acordo com Sher e Mayberry (1996) estudando a associação entre doença celíaca e infertilidade feminina, demonstraram que, entre as pacientes com infertilidade e doença celíaca, 15% das gestações terminaram em abortamento contra 6% das gestações no grupo controle de mulheres sem problemas reprodutivos (SHER; MAYBERRY, 1996 apud PIAZZA et al., 2011).

4.3- SINDROME DE DOWN E A DOENÇA CELÍACA

A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica de maior frequência na população em geral. É uma condição genética caracterizada pela trissomia ou outras aberrações do cromossomo 21 que afeta 1 a cada 800 recém-nascidos em todo o mundo (LOBE et al., 2013).

Em 1975, Bentley relatou pela primeira vez uma associação entre a DC e a SD. Nos anos seguintes, vários trabalhos mostraram maior frequência de DC em indivíduos com SD em diferentes populações, com prevalência variando de 3,2 a 10,3% (BENTLEY, 1975 apud NISIHARA et al., 2005).

Pesquisadores holandeses afirmam que um número bem maior de casos de Doença Celíaca ocorre entre os portadores de Síndrome de Down, de acordo com as pesquisas em uma população normal, a frequência de Doença Celíaca é de 1 em cada 2.000 nascimentos, isto é, 0,05%, enquanto entre os portadores de Síndrome de Down, a ocorrência é de 1 em cada 14 nascimentos, isto é, 7% (NASCIMENTO apud PACOTE, 2007).

Os parâmetros clínicos para a suspeita diagnóstica de Doença Celíaca em indivíduos com síndrome de Down são prejudicados pelo fenótipo da síndrome, que inclui baixa estatura e distensão abdominal, além do baixo peso encontrado em crianças com cardiopatia congênita (SWIGONSKI et al., 2006 apud GOMES et al.).

A predisposição genética é um fator importante, mas não se sabe ainda o porquê de portadores de Síndrome de Down e diabéticos serem os grupos mais susceptíveis a Doença Celíaca (PACOTE, 2007).

5. FATORES GENÉTICOS

Há importante predisposição genética nos pacientes com DC, caracterizada pelos marcadores de superfície celular HLA-DQ2 e HLA-DQ8. O glúten interage com os marcadores HLA, causando uma resposta imune anormal da mucosa e lesão tecidual (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Atualmente sabe-se que a DC é comum e afeta de 1/100 a 1/300 da população adulta na maior parte do mundo. Estudos de segregação em famílias têm sugerido importante predisposição genética à DC, caracterizada pela prevalência de 8% a 18% entre os familiares de primeiro grau, variando de 70% a 100% entre gêmeos monozigóticos, e de aproximadamente 20% entre os gêmeos dizigóticos (FARO, 2008). O quadro 02 apresenta os riscos da predisposição genética em graus de parentesco.

Condição	Risco
População geral	1/100
Indivíduos com HLA-DQ2 ou HLA-DQ8	1/5
Parentes de primeiro-grau com HLA desconhecido	1/10
Parentes de primeiro grau com DQ2 ou DQ8+	1/3
Gêmeos idênticos	1/1,5

Quadro 2 : Risco de predisposição genética. Fonte: FARO, 2008.

6. DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da DC, segundo os consensos atuais, exige o exame histopatológico da mucosa do intestino delgado e a demonstração de alterações vilositárias na vigência da ingestão de glúten. A presença da sorologia positiva reforça a hipótese diagnóstica e o seu desaparecimento, assim como dos sintomas após três a seis meses de isenção de glúten, dispensa repetir a biópsia para firmar o diagnóstico (HILL ID et al., 2005 apud MOURA et al., 2012).

Estão identificados vários padrões histopatológicos que englobam a LIE (linfocitose intra-epitelial), hiperplasia das criptas e diversos graus de atrofia vilositária (FARO, 2008).

As biópsias devem ser efetuadas na segunda ou terceira porções do duodeno, para evitar a distorção arquitetural produzida pelas glândulas de Brünner e a duodenite péptica (FARREL et al., 2001 apud NOBRE et al., 2007).

Os testes laboratoriais efetuados para a análise dos anticorpos não podem substituir o exame histológico, mas são importantes para o *screening* de pacientes com poucos sintomas, ou que tenham um maior risco para o desenvolvimento da DC. A determinação sorológica dos anticorpos IgA é o teste de maior importância pois sua sensibilidade e especificidade é cerca de 97%, mas em alguns laboratórios a sensibilidade reduz por apresentar possíveis presença de transglutaminase tecidual. Já no teste de IgA antigliadina, a sensibilidade e menor sendo em torno de 80-90% e especificidades 85-95%. A IgG antigliadina são menos sensíveis cerca de 75-85% e a especificidade é de 75-90% (PIAZZA et al., 2011).

A DC não tratada tem alta morbimortalidade. Anemia, infertilidade, osteoporose, e câncer, principalmente, linfoma intestinal, estão entre os riscos de complicação em pacientes sem tratamento (SILVA; FURLANETTO, 2010).

O objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica da doença celíaca, priorizando as patogenias e os fatores genéticos associados a DC, visando um maior autoconhecimento a respeito desta doença e suas consequências.

METODOLOGIA

O trabalho foi efetuado através da leitura e entendimentos sobre a doença celíaca, suas patologias associadas, e os fatores genéticos a ela relacionados. Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados LILACS, Bireme, Scielo, Pubmed e Rio sem Glúten; A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados os artigos com menos de dez anos comparado a data atual, indexados com as seguintes palavras chaves: Doença Celíaca, Doenças associadas, fatores genéticos, prevalência da DC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações obtidas foram armazenadas, cerca de 16 artigos, 3 sites, 1 tese, 1 revista 1 monografia e 2 dissertações foram pesquisados.

Artigos de língua inglesa 2, e 22 de língua portuguesa, do ano de 2004 a 2014, relatando: Sintomas e sinais clínicos da DC, prevalência, fatores genéticos, diagnósticos, doenças associadas a DC.

Dentre dos artigos pesquisados e citados no contexto, os autores em si seguiram a mesma linha de pensamento abordando o tema doença celíaca apenas diferenciando foco da pesquisa como: diagnostico, doença associadas, doença celíaca e infertilidade, síndrome de Down e Diabetes Mellitus.

CONCLUSÃO

As manifestações clinicas extra-intestinais como a Diabetes Mellitus, Infertilidade e, Síndrome de Down possuem uma prevalência aumentada para a doença celíaca na quais cada característica pode influenciar diretamente na DC.

Pensando assim em uma doença que possui varias características associadas podendo acometer desde crianças a adultos, que podem influenciar geneticamente a prevalência em seus parentes, os sintomas e conhecimento da DC são imprescindíveis para que o profissional da área da saúde possa orientar bem o paciente a qual tratamento seguir.

Com o avanço de novas pesquisas ao passar dos anos podemos observar que a Doença Celíaca ficou mais evidente com estudos direcionados a essa própria doença e com o aumento das possibilidades de seu diagnostico, sendo mais direcionado e preciso através principalmente do teste de imagem.

Ainda hoje o principal tratamento usado para a doença celíaca e a dieta isenta de alimentos que possuem glúten, evidenciando de que esse tratamento traz inúmeros benefícios para os pacientes, trazendo assim um melhor bem-estar para estes portadores.

REFERÊNCIA

ARAUJO, Halina Mayer Chaves; ARAUJO, Wilma Maria Coelho; BOTELHO, Raquel Braz Assunção and ZANDONADI, Renata Puppim. **Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida**. Rev. Nutr. [online]. 2010, vol.23, n.3, pp. 467-474. ISSN 1415-5273. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000300014>.

BAPTISTA, Marcia Luiza. **Doença celíaca: uma visão contemporânea**. Revisões e Ensaios, Pediatria (São Paulo) 2006; 28(4):262-71. Disponível em: www.pdiatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1189.pdf.

BRANDT, Katia G.; SILVA, Giselia A.P. and ANTUNES, Margarida M.C. **Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1**. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2004, vol.48, n.6, pp. 823-827. ISSN 0004-273

BRASIL ESCOLA, **Doença Celíaca**, imagem1; disponível em: <http://www.brasilecola.com/doencas/doenca-celiaca.htm>.

CALLIARI, Luis Eduardo P.A **Autoimunidade extra-pancreática no DM1: pesquisando também doença celíaca**. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2004, vol.48, n.6, pp. 785-786. ISSN 0004-2730. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000600001>.

FARO, Helena Campos. **Doença Celíaca: revisão bibliográfica**. Hospital Regional da Asa Sul, 2008. vii, 95f. Monografia de Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul. Disponível em: <http://www.riosemgluten.com/artigos.htm> >

FREEMAN, Hugh James. Mundo J Gastroenterol. 14 de dezembro de 2010. Publicado online Dec 14, 2010. **Reproductive changes associated with celiac disease** ; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001971/>

GOMES, Meire; JORGE, Stéfano Gonçalves. **Gastroenterologia na síndrome de down**. Publicado online. Disponível em: <http://espacodown.wordpress.com/gastroenterologia-na-sindrome-de-down/>,

iG SAÚDE; **Doença Celíaca** ; disponível em: http://saude.ig.com.br/minhasaude/enciclopedia/doenca_celiaca_ref1238131637137.html>

KOTZE Lorete Maria da Silva. **A outra face (oculta) da doença celíaca** Cap 3; Disponível em: http://www.fbg.org.br/Arquivos/20071026155909cap3_ARPXV8.pdf>

LOBE, Maria Claudia Schmitt; PERINI, Luiza Dadan; NORONHA, Maria Gabriela Ortiz de; KRUEGER, Mariana Braatz; CASTELLEN, Natalia Roberta. **Prevalencia de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de down.** Artigo Original; Revista de AMRIGS, Porto Alegre, 57 (1): 5-8, jan-mar. 2013.

MACHADO, Ana Paula de Souza Lobo. **Prevalência de doença celíaca em mulheres com infertilidade/** Ana Paula de Souza Lobo Machado. – Salvador, 2010; 73 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

MARTINS, Carmen Livia da Silva Gandolfi L, Tauil PL, Picanço MAR, Araujo MOG, Pratesi R. **Celiac disease and female infertility: a frequently neglected association: Doença celíaca e infertilidade feminina: associação frequentemente negligenciada.** 2006. 6 f. Tese (Doutorado) – publicado Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; Curso de Medicina, Departamento de Serviço de Reprodução Humana, Hospital Universitário de Brasília – Hub, Brasília (df), Brasil, 2006.

MOURA, Ana Carla Augusto et al . **Triagem sorológica para doença celíaca em adolescentes e adultos jovens, estudantes universitários.** Rev. Bras. Saude Mater. Infant. Recife, v. 12, n. 2, June 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15193829201200020002&lng=en&nrm=iso>.

NISIHARA, Renato M. et al. **Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down.** J. Pediatr. (Rio J.) [online]. 2005, vol.81, n.5, pp. 373-376. ISSN 0021-7557. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1381>.

NOBRE, S. Rito; SILVA, T.; CABRAL, J.E. Pina. **Doença celíaca revisitada.** J Port Gastrenterol. Lisboa, v. 14, n. 4, set. 2007. Disponível em <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782007000400002&lng=pt&nrm=iso>.

PACOTE, Eliane de Souza. **Doença celiaca na síndrome de down: um efoque bibliografico.** Publicado online, Rede SARCI, 2007. Disponível em: <http://WWW.sarci.org.br>

PEREIRA, Adriana Sevá; PEREIRA FILHO, Rogério Antunes. **Doença celíaca-atualizada, 2014 doença celíaca na síndrome de down** <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&sqi=2&ved=0CGMQFjAE&url=http%3A%2F%2Fsaci.org.br%2F%3Fmodulo%3Dakem>

PIAZZA, Mauri José, URBANETZ A.A., CARVALHO N.S., PEIXOTO A.P.L. **Celiac disease and infertility.** 2011. 5 f Thesis (Master) - Course of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Paraná (ufpr), Curitiba (PR), Brazil, 2011.

SILVA, Tatiana Sudbrack da Gama e and FURLANETTO, Tania Weber. **Diagnóstico de doença celíaca em adultos**. Rev. Assoc. Med. Bras. [Online]. 2010, vol.56, n.1, pp. 122-126. ISSN 0104-4230. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000100027>.

SILVA,P.L.;ALMEIDA,P.D.V.;AZEVEDO,L.R.;GREGIO,A.M.T.;MACHADO,M .A.N.; LIMA,A.A.S. **Doença celíaca: revisão**. Revisões, Curitiba v.2,n 5/6,p 401-406, jul./dez.,2006. Disponível em :<www2.pucpr.br/reol/index.php/AOR?dd1=1623&dd99=pdf>

SHILS, Maurice E. et al. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 10. ed. São Paulo: Manole, 2009.

UNIVERSITARIO; **Sistema Digestório**; disponível em: <http://www.universitario.com.br/celo/topicos/subtopicos/anatomia/sistema_di_estivo/sistema_digestivo.html>. Acessado em: 20 de mai 2014.

WHITACKER, Fátima C. F. et al. **Prevalência e aspectos clínicos da associação de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca**. Arq Bras EndocrinolMetab,SãOPaulo, v.52, n.4, June 2008.Availablefrom<http://www.scielo.br/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S000427302008000400009&lng=en&nrm=iso>.

YARAK, Aretha. **Doença celíaca mata 42.000 crianças por ano no mundo**. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/doenca-celiaca-mata-42-000-criancas-por-ano-no-mundo-mas-permanece-desconhecida-no-brasil>> Acessado em: 06 de jun 2014.