Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

A doença celíaca e a associação com os sintomas extraintestinais para o diagnóstico e intervenção precoce

Celiac disease and the association with extraintestinal symptoms for early diagnosis and intervention

Hiago Carvalho Montenegro[1]
José Nairton Alves de Sousa[2]
Vanessa Erika Abrantes Coutinho[3]
Igor de Sousa Gabriel[4]

RESUMO: A doença celíaca (DC) é definida como uma condição de autoimunidade que acomete indivíduos com predisposição genética, em quem uma dieta com glúten irá promover mudanças sorológicas e histológicas características dessa patologia. Portanto, este trabalho tem como objetivo identificar as manifestações extraintestinais associadas à doença celíaca que podem auxiliar no diagnóstico precoce. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com pesquisa realizada na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Doença Celíaca" e "Sinais e Sintomas" com operador booleano "AND", sendo observados todos os trabalhos publicados nos últimos cinco anos. 14 artigos foram escolhidos para comporem este trabalho. Os estudos analisados apresentam dados importantes em relação às manifestações extraintestinais associadas à DC. A doença apresenta uma ampla gama de manifestações extraintestinais, que variam desde sintomas gerais até manifestações mais específicas. Diversos estudos destacaram que a fadiga, a anemia, o atraso no crescimento em crianças, a artrite e a perda de peso são alguns dos sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com DC, mas há evidências de que alterações neurológicas e reprodutivas, manifestações orais e hematológicas também podem estar relacionadas à doença. A importância do diagnóstico precoce foi destacada em vários estudos, pois a DC não tratada pode levar a complicações, como problemas reprodutivos em mulheres. Ademais, foi observada uma associação significativa entre DC e outras doenças autoimunes, indicando a importância da vigilância e acompanhamento para prevenir complicações adicionais.
Palavras-chave: Doença Celíaca; Sinais e Sintomas; Revisão.

ABSTRACT: Celiac disease (CD) is defined as an autoimmunity condition that affects individuals with genetic predisposition, in whom a gluten-containing diet will promote serological and histological changes characteristic of this pathology. Therefore, this work aims to identify the extraintestinal manifestations associated with celiac disease that can help in the early diagnosis. This is an integrative literature review with research carried out in the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) database, using the following Health Sciences Descriptors (DeCS): "Celiac Disease" and "Signs and Symptoms" with Boolean operator "AND", observing all papers published in the last five years. 14 articles were chosen to compose this work. The analyzed studies present important data regarding extraintestinal manifestations associated with CD. The disease has a wide range of extraintestinal manifestations, ranging from general symptoms to more specific manifestations. Several studies have highlighted that fatigue, anemia, delayed growth in children, arthritis and weight loss are some of the most common symptoms reported by patients with CD, but there is evidence that neurological and reproductive changes, oral and hematological manifestations may also be related to the disease. The importance of early diagnosis has been highlighted in several studies, as untreated CD can lead to complications such as reproductive problems in women. Furthermore, a significant association was observed between CD and other autoimmune diseases, indicating the importance of surveillance and follow-up to prevent further complications.
Keywords: Celiac Disease; Signs and Symptoms; Review.

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: hiago10carvalho@outlook.com
[2] Docente do Centro Universitário Santa Maria. E-mail: nairtonalves@bol.com.br
[3] Docente do Centro Universitário Santa Maria. E-mail: 000433@fsmead.com.br
[4] Docente do Centro Universitário Santa Maria. E-mail: 000559@fsmead.com.br

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é definida como uma condição de autoimunidade que acomete indivíduos com predisposição genética, em quem uma dieta com glúten irá promover mudanças sorológicas e histológicas características dessa patologia (DOMSA et al., 2020).

O contexto epidemiológico demonstra que existe uma prevalência de aproximadamente 1% das pessoas em geral, sendo ainda mais comum no sexo feminino. A princípio era conhecida como uma doença pediátrica, porém estudos recentes mostraram que pode acontecer em qualquer faixa etária (DOMSA et al., 2020).

A fisiopatologia da DC é bem definida e está relacionado com elementos genéticos como o antígeno leucocitário humano (HLA-DQ2 e HLA-DQ8), o autoantígeno que é a transglutaminase tecidual (tTG) e o glúten sendo fator ambiental de gatilho (CAIO et al., 2019).

Para a realização do diagnóstico, o padrão ouro é a combinação da avaliação de alterações através da biópsia de mucosa duodenal e os testes sorológicos que são anticorpos anti-tTG, anticorpos anti-endomísio (EmA) e anticorpos antipeptídeo gliadina desamidada (DGP). Em pacientes pediátricos os valores sorológicos elevados em mais de 10 vezes do valor de corte e com sinais/sintomas indicativos de doença celíaca podem evitar a realização de biópsia duodenal (CAIO et al., 2019).

Com o descobrimento da transglutaminase tecidual e com a liberação da triagem foram descobertas manifestações da DC que não estão associados ao trato gastrointestinal. Por meio de um estudo de coorte em adultos, o diagnóstico daqueles que apresentavam sintomas gastrointestinais levou um tempo médio de 2,3 meses, enquanto que nos demais sem presença de sintomas gastrointestinais o tempo foi de 42 meses para confirmação diagnóstica (THERRIEN; KELLY; SILVESTER, 2020).

Portanto, este trabalho tem como objetivo identificar as manifestações extraintestinais associadas à doença celíaca que podem auxiliar no diagnóstico precoce.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão integrativa da literatura realizada em torno da seguinte pergunta norteadora: “Quais são os sintomas extraintestinais ligados com a doença celíaca que podem auxiliar no diagnóstico precoce?”.

A revisão integrativa de literatura é uma abordagem de pesquisa que visa integrar diversos artigos científicos sobre um tema de forma abrangente, possibilitando a análise e discussão dos dados. Esse tipo de revisão segue um processo composto por seis passos: formulação da pergunta central, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos selecionados, discussão dos resultados e apresentação do conhecimento gerado

(SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa foi realizada na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Doença Celíaca" e "Sinais e Sintomas" com operador booleano "AND", sendo observados todos os trabalhos publicados nos últimos cinco anos.

Na pesquisa foram incluídos trabalhos originais, publicados entre os anos de 2018 e 2023 nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola, disponíveis gratuitamente na íntegra, e que estivessem de acordo com a questão norteadora. Foram excluídos da pesquisa trabalhos incompletos, duplicados, teses, cartas, editoriais, monografias, dissertações e artigos que fugissem do tema proposto e do escopo da pesquisa.

Após a pesquisa inicial, foram encontrados 393 artigos. Foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, e os títulos e resumos foram lidos para direcionar o objetivo da pesquisa. Quando a leitura do título e resumo não era suficiente para decidir a respeito da escolha do artigo, procedia-se com a leitura na íntegra para avaliar inclusão ou exclusão do mesmo. A seleção final dos artigos que compuseram este estudo foi realizada através de leitura na íntegra, a fim de analizar o máximo possível de informações com relevância para esta pesquisa.

Após a pesquisa inicial, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, e também foram lidos os títulos e resumos dos artigos, resultando na escolha de 53 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura, 12 artigos foram escolhidos para comporem este trabalho.

RESULTADOS

Os estudos analisados apresentam dados importantes em relação às manifestações extraintestinais associadas à DC. Dos 12 artigos escolhidos para comporem este trabalho, todos tiveram diferentes metodologias e contextos. O Quadro 1 resume as informações sobre os artigos utilizados no presente estudo.

Quadro 1: Artigos utilizados

	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA
1	CASTILLEJO et al., 2023	Coeliac Disease Case–Control Study: Has the Time Come to Explore beyond Patients at Risk?	Comparar as características dos pacientes com doença celíaca assintomáticos e sintomáticos no momento do diagnóstico.	Estudo transversal realizado com dados de 73 centros pediátricos na Espanha. Amostra final de 4838 participantes.
2	CROALL et al., 2020	Cognitive Deficit and White Matter	Realizar comparações entre	Estudo transversal realizado com adultos

		Changes in Persons With Celiac Disease: A Population-Based Study.	grupos de participantes com doença celíaca e indivíduos de controle pareados nos seguintes cenários: escores-chave de testes cognitivos; respostas fornecidas a perguntas sobre saúde mental; e resultados pertinentes de análises de imagem indicando a prevalência de lesões na substância branca, saúde geral da substância branca e atrofia cerebral.	no Reino Unido entre os anos de 2006 e 2010. Amostra de 103 participantes.
3	DI BIASE et al., 2021	Clinical Presentation of Celiac Disease and Diagnosis Accuracy in a Single-Center European Pediatric Cohort over 10 Years.	Caracterizar as tendências na apresentação clínica da doença celíaca em uma grande coorte pediátrica do norte da Itália diagnosticada ao longo de 10 anos e avaliar o desempenho diagnóstico dos novos critérios ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) para o diagnóstico não invasivo da doença celíaca.	Estudo transversal realizado com pacientes referenciados para o setor pediátrico de um hospital universitário na Itália entre os anos de 2004 a 2014. Amostra de 410 pacientes.
4	GRODE et al., 2018	Reproductive life in women with celiac disease; a nationwide, population-based matched cohort study.	Examinar como a doença celíaca em mulheres está associada a diversos resultados reprodutivos, tanto antes quanto depois do diagnóstico da	Estudo transversal realizado com a população feminina da Dinamarca. Amostra de 6319 participantes.

			doença celíaca, utilizando dados dos registros nacionais dinamarqueses.	
5	HUJOEL et al., 2018	Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community.	Determinar a presença de indicações para testes diagnósticos e a frequência de testes clínicos na doença celíaca não diagnosticada.	Estudo de caso-controle com adultos sem diagnóstico prévio de doença celíaca em uma comunidade nos Estados Unidos. Amostra de 47557 participantes.
6	KOTZE et al., 2021	Seronegative celiac disease in Brazilian patients: a series of cases.	Mostrar a importância do diagnóstico correto de casos com doença celíaca soronegativa	Estudo retrospectivo realizado com dados coletados de uma clínica privada em Curitiba, Brasil, durante o período de 2013 a 2019. Amostra de 10 pacientes.
7	MAJSIAK et al., 2021	The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: the results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom.	Analisar o processo de diagnóstico da doença celíaca na Polônia e a qualidade de vida dos participantes antes e após o diagnóstico da doença celíaca. Os resultados foram comparados com os resultados de um estudo realizado no Reino Unido.	Estudo transversal realizado na Polônia com membros da Sociedade Celíaca da Polônia. A amostra foi de 796 participantes, e os dados foram comparados com resultados de um estudo realizado no Reino Unido.
8	MUMTAZ et al., 2022	Diagnostic dilemma of celiac disease presenting with weight loss and secondary amenorrhea: A case report.	Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de doença celíaca manifestada com amenorreia e perda de peso.	Relato de caso. Amostra de 1 paciente.
9	OLIVEIRA; MOHAN; FAGBEMI, 2018	Revisão da apresentação da doença celíaca num hospital pediátrico terciário / Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre.	Identificar as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e histológicas de crianças com doença celíaca no momento do diagnóstico e	Estudo transversal realizado com pacientes pediátricos em um hospital terciário no Reino Unido. Amostra de 159 pacientes.

			durante o acompanhamento.	
10	VILLEMUR MOREAU et al., 2021	Oral manifestations of celiac disease in French children.	Comparar a frequência de manifestações orais em dentes decíduos e permanentes entre crianças com doença celíaca e uma população de controle.	Estudo transversal realizado com crianças diagnosticadas com doença celíaca acompanhadas em um hospital universitário na França. Amostra de 28 participantes.
11	VIOLATO; GRAY, 2019	The impact of diagnosis on health-related quality of life in people with coeliac disease: a UK population-based longitudinal perspective.	Avaliar as mudanças ao longo do tempo na prevalência de sintomas de doença celíaca e condições médicas associadas, tempo até o diagnóstico e qualidade de vida antes e depois do diagnóstico.	Estudo transversal realizado no Reino Unido com pacientes membros da Coeliac UK. Amostra de 1584 participantes.
12	VUOLLE et al., 2022	Persistent symptoms are diverse and associated with health concerns and impaired quality of life in patients with paediatric coeliac disease diagnosis after transition to adulthood	Investigar a prevalência e os fatores associados aos sintomas persistentes apesar de uma dieta rigorosa sem glúten em pacientes adultos com doença celíaca diagnosticada na infância.	Estudo transversal com pacientes adultos diagnosticados com doença celíaca na infância, com dados coletados de um hospital universitário na Finlândia. Amostra de 239 participantes.

Fonte: Autor (2023)

DISCUSSÃO

Embora haja uma grande variação nas manifestações extraintestinais descritas na literatura, fica claro que elas são bastante presentes na caracterização da DC, envolvendo desde sintomas gerais até manifestações mais específicas. Alguns estudos demonstraram um padrão de manifestações, com destaque para fadiga, atraso no crescimento em crianças, artrites, anemia e perda de peso (DI BIASE et al., 2021; MAJSIAK et al., 2021; VIOLATO; GRAY, 2019; VUOLLE et al., 2022).

O estudo de Majsiak et al. (2021) realizou uma comparação entre pacientes com DC no Reino Unido e na Polônia, evidenciando que os sintomas mais comuns relatados pelos entrevistados foram diferentes entre os países, mostrando também variações nas idades

médias de diagnóstico e na duração dos sintomas. Os sintomas e manifestações extraintestinais de DC mais comuns relatados pelos entrevistados poloneses incluíam fadiga crônica (63%) e anemia (58%). Já os entrevistados britânicos sofreram mais frequentemente de anemia (65%), fadiga crônica (62%) e perda de peso (61%).

Por outro lado, o estudo de Di Biase et al. (2021) avaliou 403 pacientes com suspeita de doença celíaca em um hospital universitário em Modena, Itália. Desses pacientes, 88,2% apresentavam sintomas sugestivos de DC e 11,2% eram assintomáticos. A apresentação clínica variou entre sintomas gastrointestinais, extra-intestinais e ambos. Os sintomas extraintestinais relatados pelos pacientes incluíram hiposmia, anemia, atraso no crescimento, cefaleia, epilepsia, astenia, dermatite atópica, dermatite herpetiforme, elevação dos níveis de transaminase, hipotrofia muscular, artrite, aftas e infecções recorrentes.

Já Violato; Gray (2019) relataram que as manifestações extraintestinais mais comuns antes do diagnóstico foram fadiga crônica e anemia, e de forma menos frequente, aftas, artralgia, cefaleia, dermatites, depressão, osteoporose e ataxia.

Vuolle et al. (2022) examinaram a ocorrência de sintomas persistentes em pacientes celíacos adultos que seguiram uma dieta rigorosa sem glúten. Os resultados mostraram que 18% dos participantes relataram sintomas gastrointestinais e extraintestinais, como artralgia, fadiga e depressão, que persistiam mesmo seguindo a dieta de forma adequada.

Kotze et al. (2021) por sua vez, analisaram dez pacientes brasileiros com suspeita de doença celíaca e resultados negativos para auto-anticorpos. Os sintomas mais comuns relatados pelos pacientes foram de origem intestinal, e incluíram dor e distensão abdominal, flatulência, refluxo gastresofágico, depressão e dor epigástrica. No entanto, cinco pacientes apresentaram osteopenia e dois apresentaram osteoporose, associadas a baixos níveis de vitamina D. Todos os pacientes apresentavam clínica compatível com DC e a adesão à dieta sem glúten resultou em melhora dos sintomas e da mucosa intestinal nos pacientes com doença celíaca soronegativa.

Alguns estudos avaliaram acometimentos mais específicos e incomuns relacionados à DC, como o estudo de Croall et al. (2020), que apresentou dados sobre os efeitos neurológicos associados à doença celíaca. Os participantes com doença celíaca apresentaram uma significativa desaceleração no tempo de reação em comparação com o grupo de controle. Além disso, o grupo de doença celíaca mostrou maior probabilidade de responder "sim" às perguntas sobre ansiedade, depressão e autolesão, sugerindo um impacto negativo na saúde mental desses pacientes. O estudo também utilizou a ressonância magnética com tensor de difusão para avaliar a integridade estrutural do cérebro e encontrou mudanças significativas na substância branca, especialmente no aumento do anisotropia fracionada em áreas específicas do cérebro. Essas mudanças sugerem um

comprometimento neurológico significativo em pacientes com doença celíaca e reforçam a necessidade de maior conscientização sobre os efeitos neurológicos associados à doença.

Villemur Moreau et al. (2021) investigaram as manifestações orais associadas a DC. Foram analisados dados de crianças com a doença, e 67,86% delas apresentaram defeitos no esmalte dentário, enquanto 50% tiveram estomatite aftosa recorrente. A prevalência das duas manifestações foi significativamente maior nas crianças com DC em comparação com o grupo de controle. Em concordância com isso, o estudo de Oliveira; Mohan; Fagbemi (2018) observou que algumas manifestações clínicas, como defeitos no esmalte dentário, podem ser a única indicação inicial da doença, o que pode dificultar o diagnóstico.

O estudo de Grode et al. (2018) investigou a relação entre doença celíaca e alterações reprodutivas em mulheres em idade fértil. As mulheres já diagnosticadas com doença celíaca tiveram as mesmas chances de engravidar e de ter uma gravidez com nascimento vivo, bem como apresentaram o mesmo risco de resultados adversos na gravidez, em comparação com mulheres sem diagnóstico de doença celíaca. Entretanto, antes do diagnóstico de doença celíaca, as mulheres com doença celíaca não diagnosticada tiveram um maior risco de resultados adversos na gravidez, como aborto espontâneo e natimorto, especialmente quando o período de não diagnóstico era superior a 5 anos. Após o diagnóstico, as mulheres conseguiram atingir resultados reprodutivos comparáveis às mulheres sem a doença. Isso pode sugerir que a inflamação e a má absorção de nutrientes associadas à doença celíaca não tratada podem afetar negativamente a saúde reprodutiva antes do diagnóstico, mas com o manejo adequado da doença através de uma dieta livre de glúten, a fertilidade e a saúde reprodutiva são preservadas.

Diferentemente dos demais estudos, o relato de caso de Mumtaz et al. (2022) descreveu o diagnóstico de DC em uma única paciente de 30 anos, previamente saudável, que apresentava perda de peso progressiva, amenorreia, fadiga, dispneia aos esforços e mialgia. A investigação revelou ainda anemia microcítica hipocrômica e níveis baixos de ferritina e folato, indicando má absorção. A análise adicional confirmou o diagnóstico de anemia devido à má absorção causada pela doença celíaca, indicando que a DC pode apresentar-se com distúrbios hematológicos, entre outras manifestações clínicas.

Os artigos também deram importância a outras condições que podem ter relação com a DC, em especial doenças autoimunes. Castillejo et al. (2023) realizaram um amplo estudo com 4.838 crianças celíacas, das quais 9,67% foram identificadas como assintomáticas. Esses pacientes assintomáticos compartilhavam características semelhantes aos pacientes sintomáticos, apresentando maior prevalência de fatores de risco, como doenças autoimunes, síndrome de Down e histórico familiar de doença celíaca.

O estudo de Oliveira; Mohan; Fagbemi (2018) destaca a conexão da doença celíaca com desordens autoimunes e genéticas, como síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Williams-Beuren. Além disso, o estudo analisa uma possível associação entre doença celíaca e esofagite eosinofílica, distúrbios inflamatórios intestinais, distúrbios do tecido conjuntivo e distúrbios osteomusculares, e menciona a relação controversa com psoríase e eritema nodoso.

No estudo de Hujoel et al. (2018), os indivíduos com doença celíaca não diagnosticada tiveram maior probabilidade de desenvolver osteoporose, dermatite herpetiforme, fadiga crônica, tireoidite e doenças autoimunes ao longo do tempo, destacando a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da doença para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A DC apresenta uma ampla gama de manifestações extraintestinais, que variam desde sintomas gerais até manifestações mais específicas. Diversos estudos destacaram que a fadiga, a anemia, o atraso no crescimento em crianças, a artrite e a perda de peso são alguns dos sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com DC, mas há evidências de que alterações neurológicas e reprodutivas, manifestações orais e hematológicas também podem estar relacionadas à doença.

A importância do diagnóstico precoce foi destacada em vários estudos, pois a DC não tratada pode levar a complicações, como problemas reprodutivos em mulheres. Por outro lado, o tratamento com dieta livre de glúten mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes.

Ademais, foi observada uma associação significativa entre DC e outras doenças autoimunes, indicando a importância da vigilância e acompanhamento para prevenir complicações adicionais.

Mais pesquisas são necessárias para avaliar os acometimentos extraintestinais da DC e sua importância no diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

CAIO, G. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 142, 23 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>. Acesso em: 26 jul. 2023.

CASTILLEJO, G. et al. Coeliac Disease Case–Control Study: Has the Time Come to Explore

beyond Patients at Risk? **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1267, 3 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15051267>. Acesso em: 26 jul. 2023.

CROALL, I. D. et al. Cognitive Deficit and White Matter Changes in Persons With Celiac Disease: A Population-Based Study. **Gastroenterology**, v. 158, n. 8, p. 2112–2122, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.028>. Acesso em: 26 jul. 2023.

DI BIASE, A. R. et al. Clinical Presentation of Celiac Disease and Diagnosis Accuracy in a Single-Center European Pediatric Cohort over 10 Years. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4131, 18 nov. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3390/nu13114131>. Acesso em: 26 jul. 2023.

DOMSA, E. M. et al. Celiac disease: a multi-faceted medical condition. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 71, n. 1, p. 3–14, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.1.01>. Acesso em: 26 jul. 2023.

GRODE, L. et al. Reproductive life in women with celiac disease; a nationwide, population-based matched cohort study. **Human Reproduction**, v. 33, n. 8, p. 1538–1547, 1 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey214>. Acesso em: 26 jul. 2023.

HUJOEL, I. A. et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 10, p. 1358–1366, maio 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/apt.14625>. Acesso em: 26 jul. 2023.

KOTZE, L. M. S. et al. Seronegative celiac disease in Brazilian patients: a series of cases. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 2, p. 214–216, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-39>. Acesso em: 26 jul. 2023.

MAJSIAK, E. et al. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: the results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom. **BMC Gastroenterology**, v. 21, n. 1, p. 99, 4 dez. 2021. Disponível em: < https://dx.doi.org/10.1186/s12876-021-01673-0>. Acesso em: 26 jul. 2023.

MUMTAZ, A. et al. Diagnostic dilemma of celiac disease presenting with weight loss and secondary amenorrhea: A case report. **Medicine**, v. 101, n. 42, p. e31350, 21 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000031350>. Acesso em: 26 jul. 2023.

OLIVEIRA, G. N.; MOHAN, R.; FAGBEMI, A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 1, p. 86–93, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-17>. Acesso em: 26 jul. 2023.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 26 jul. 2023.

THERRIEN, A.; KELLY, C. P.; SILVESTER, J. A. Celiac Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 54, n. 1, p. 8–21, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001267>. Acesso em: 26 jul. 2023.

VILLEMUR MOREAU, L. et al. Oral manifestations of celiac disease in French children. **Archives de Pédiatrie**, v. 28, n. 2, p. 105–110, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.11.002>. Acesso em: 26 jul. 2023.

VIOLATO, M.; GRAY, A. The impact of diagnosis on health-related quality of life in people with coeliac disease: a UK population-based longitudinal perspective. **BMC Gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 68, 2 dez. 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1186/s12876-019-0980-6>. Acesso em: 26 jul. 2023.

VUOLLE, S. et al. Persistent symptoms are diverse and associated with health concerns and impaired quality of life in patients with paediatric coeliac disease diagnosis after transition to adulthood. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 9, n. 1, p. e000914, 12 jul. 2022. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2022-000914>. Acesso em: 26 jul. 2023.