

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p824-837

SÍNDROME DA SENSIBILIDADE NÃO CELÍACA AO GLÚTEN COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇA CELÍACA - UMA REVISÃO DA LITERATURA

NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY SYNDROME AS A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE - A REVIEW OF THE LITERATURE

Julio Cesar Campos Ferreira Filho¹
Eulismenia Alexandre Valério²
Vanessa Erika Abrantes Coutinho³
Rodolfo de Abreu Carolino⁴
José Nairton Alves de Sousa⁵

RESUMO: OBJETIVO: Caracterizar, diferenciar e expor atualizações sobre os distúrbios relacionados a ingestão de glúten: sensibilidade não celíaca ao glúten e doença celíaca quanto a sua fisiopatologia, características clínicas, laboratoriais e métodos/achados diagnósticos. **MÉTODO:** Trata-se de um levantamento bibliográfico seguindo a metodologia de uma revisão da literatura. A coleta foi realizada em bases de dados SCIELO, BVS, LILACS e MEDLINE utilizando a chave de busca: “non-celiac gluten sensitivity” AND “celiac disease” OR “coeliac disease” AND “diagnosis” OR “gluten inflammation”. Foram inclusos 37 artigos em inglês publicados entre janeiro/2013-fevereiro/2023 e ao final 8 foram lidos na íntegra para obtenção dos resultados. **CONCLUSÃO:** A SNCG pode apresentar quadro clínico similar a DC, mas não apresenta desfechos clínicos desfavoráveis com a DC, tendo um perfil benigno. Ainda não há um consenso na literatura sobre um método diagnóstico simples e eficaz para o reconhecimento da SNCG que é pouco compreendida por médicos generalistas sendo subdiagnosticada. Portanto, ressalta-se a necessidade de realização de novos estudos para aprimoração do processo diagnóstico da SNCG.

Palavras chaves: Non-celiac gluten sensitivity; Celiac disease; Coeliac disease; Diagnosis; Update.

¹ Acadêmico De Medicina Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

² Acadêmica De Enfermagem Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

³ Docente Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

⁴ Docente Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

⁵ Docente Do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM.

ABSTRACT: OBJECTIVE: Characterize, differentiate and provide updates on disorders related to gluten ingestion: non-celiac gluten sensitivity and celiac disease in terms of their pathophysiology, clinical and laboratory characteristics and diagnostic methods/findings. **METHOD:** This is a bibliographic survey following the methodology of a literature review. The collection was carried out in the SCIELO, VHL, LILACS and MEDLINE databases using the search key: “non-celiac gluten sensitivity” AND “celiac disease” OR “celiac disease” AND “diagnosis” OR “gluten inflammation”. 37 articles in English published between January/2013-February/2023 were included and at the end 8 were read in full to obtain the results. **CONCLUSION:** NCGS may present a similar clinical picture to CD, but does not present unfavorable clinical outcomes with CD, having a beneficial profile. There is still no consensus in the literature on a simple and effective diagnostic method for recognizing NCGS, which is rarely discovered by general practitioners and is underdiagnosed. Therefore, the need to carry out new studies to improve the NCGS diagnostic process is highlighted.

Key words: Non-celiac gluten sensitivity; Celiac disease; Coeliac disease; Diagnosis; Update.

INTRODUÇÃO

A utilização de alimentos à base de glúten tem sido parte fundamental da dieta humana ao longo da história. O estilo de vida ocidental vem fortalecendo-se, inclusive em países orientais, e apresenta alta taxa de consumo de cereais contendo glúten, a exemplo do trigo (o cereal mais consumido em todo mundo), cevada e centeio (BUSCARINI *et al.*, 2014; CATASSI *et al.*, 2013; ELLI *et al.*, 2015; VOLTA *et al.*, 2014;). Nesta perspectiva, o consumo de produtos à base desta proteína pode ocasionar reações adversas, em geral referidas como doenças associadas ao glúten, que são a doença celíaca, sensibilidade não celíaca ao glúten e alergia ao glúten (condição rara) (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018). Deste modo, a compreensão, diferenciação e conduta são particulares para cada tipo de distúrbio expresso pelo indivíduo.

A doença celíaca é uma condição com características autoimunes na qual ocorre atrofia da mucosa intestinal diante da exposição alimentar ao glúten em indivíduos com predisposição para tal (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018). Apresenta prevalência variável a depender de condições genéticas e ambientais de exposição ao glúten, mas em geral acomete aproximadamente 1-2% da população mundial (CABRERA-CHÁVEZ *et al.*, 2017; MUSTALAHTI *et al.*, 2010; ONTIVEROS *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2018) e tem como principal impacto, além de redução na qualidade de vida, o surgimento de lesões com potencial de malignidade e letalidade (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018).

A sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) é caracterizada por sintomas intestinais acompanhados ou não de sintomatologia extraintestinal após dieta com alimentos contendo glúten. Expressa-se com quadro clínico que se assemelha a doença celíaca e, portanto, deve ser excluída esta hipótese previamente (CABRERA-CHÁVEZ *et al.*, 2017). Entretanto, pacientes com SNCG não expressam marcadores com sensibilidade e especificidade aceitáveis para sua conclusão diagnóstica, que em geral é desafiadora (IERARDI *et al.*, 2018).

A prevalência de SNCG permanece desconhecida em várias regiões do mundo (CÁRDENAS-TORRES *et al.*, 2021). Isto pode ser explicado por alguns fatores, dos quais ressalta-se (além do relatado anteriormente) o recente reconhecimento da doença pela comunidade científica, escassa evidência científica epidemiológica sobre essa desordem e pela falta de biomarcadores reprodutíveis para sua conclusão diagnóstica (IERARDI *et al.*, 2018). Consequentemente, trata-se de um cenário desconhecido para parte do meio médico e em geral é subdiagnosticada. Dito isto, a prevalência é variável, de 0,5% (ARAYA *et al.*, 2020), 15% (POTTER *et al.*, 2018), até 40% (ELLI *et al.*, 2015). Contudo, vale salientar que devido a variabilidade dos critérios diagnósticos na literatura, se faz relevante uma melhor compreensão sobre a investigação desta doença (BOARIM, 2018).

Portanto, ao considerar o caráter relativamente novo da SNCG e a relevância clínica da DC, seu principal diagnóstico diferencial, a melhor compreensão da fisiopatologia, quadro clínico, laboratorial e métodos diagnósticos é importante para diferenciação entre estas desordens e condutas terapêuticas adequadas (BOARIM, 2018). Deste modo, este trabalho tem como objetivo trazer atualizações sobre a caracterização e diferenciação dos distúrbios relacionados a ingestão de glúten: sensibilidade não celíaca ao glúten e doença celíaca através de uma revisão da literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com coleta de dados a partir de fontes secundárias através de levantamento bibliográfico para responder a pergunta norteadora: “Nos últimos 10 anos o que há de evidência sobre os métodos diagnósticos e achados clínico-laboratoriais da Doença celíaca e Sensibilidade Não Celíaca ao Glúten?”.

Para isto, a busca de artigos foi realizada em meio digital pela internet nas bases de dados SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde, que engloba a *PubMed*). Para a busca

ativa de trabalhos foi utilizada a chave de busca: “non-coeliac gluten sensitivity” AND “celiac disease” OR “coeliac disease” AND “diagnosis” AND “update”.

Foram inclusos 37 artigos publicados em inglês entre 01 de janeiro de 2013 até 28 de fevereiro de 2023 (últimos dez anos) que abordaram a temática e estavam disponíveis nas bases de dados. Trabalhos em outros idiomas, dissertações, teses de doutorado, relatos e séries de casos foram excluídos da busca. Destes, 8 foram lidos na íntegra para coleta das informações sobre o tema. Os dados atualizados serão expostos na forma de uma revisão integrativa da literatura.

RESULTADOS

Após a análise dos artigos foram selecionados 08 artigos para compor o quadro de resultados, no qual está disposto em autor, ano, título, periódico e achados.

Quadro 1 - Resultado da análise sobre o tema Síndrome da sensibilidade não celíaca ao glúten como diagnóstico diferencial de doença celíaca - uma revisão da literatura.

AUTOR /ANO	TÍTULO	PERIÓDICO	ACHADOS
LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018.	Coeliac disease	The lancet	A doença celíaca desenvolve-se em indivíduos geneticamente susceptíveis que, em resposta a factores ambientais desconhecidos, desenvolvem uma resposta imunitária que é subsequentemente desencadeada pela ingestão de glúten.
TAYLOR <i>et al.</i> , 2015	Transglutaminase 3 Present in the IgA Aggregates in Dermatitis Herpetiformis Skin Is Enzymatically Active and Binds Soluble Fibrinogen	J. Invest. Dermatol	A dermatite herpetiforme (DH), manifestação cutânea da doença celíaca, é caracterizada pela deposição de IgA granular nas pontas papilares dérmicas. Tem sido demonstrado que a transglutaminase 3 (TG3) colocaliza-se com a IgA na pele papilas
ORTIZ, VALENZUELA, LUCERO, 2017	Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases	Rev. Chil. Pediatr.	O glúten e outras proteínas relacionadas do trigo, centeio e cevada possuem propriedades antigênicas que podem desencadear reações adversas em indivíduos susceptíveis. A doença celíaca foi a primeira patologia com clara

*Síndrome Da Sensibilidade Não Celíaca Ao Glúten Como Diagnóstico
Diferencial De Doença Celíaca - Uma Revisão Da Literatura*

	triggered by the same food.		associação causal relacionada à ingestão dessas proteínas.
BIESIEKIERSKI, 2017; BOARIM, 2018	What is gluten?	J. Gastroenterol. Hepatol	O glúten é a principal proteína de armazenamento dos grãos de trigo. O glúten é uma mistura complexa de centenas de proteínas relacionadas, mas distintas, principalmente gliadina e glutenina. Existem proteínas de armazenamento semelhantes como secalina no centeio, hordeína na cevada e aveninas na aveia e são coletivamente chamadas de "glúten".
VOLTA <i>et al.</i> , 2019	Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations	Gastroenterol. Clin. North. Am	A sensibilidade não celíaca ao trigo (NCWS) é caracterizada por sintomas gastrointestinais e extraintestinais após a ingestão de cereais contendo glúten em indivíduos sem doença celíaca ou alergia ao trigo.
ELLI <i>et al.</i> , 2015	Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity	World J. Gastroenterol	As perturbações relacionadas com o glúten têm emergido gradualmente como um fenómeno epidemiologicamente relevante, com uma prevalência global estimada em cerca de 5%. A doença celíaca, a alergia ao trigo e a sensibilidade não celíaca ao glúten representam diferentes distúrbios relacionados ao glúten.
CÁRDENAS-TORRES <i>et al</i> 2021.	Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update	Medicina	A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma entidade clínica caracterizada pela ausência de doença celíaca e alergia ao trigo em pacientes que desencadeiam respostas sintomáticas reprodutíveis ao consumo de alimentos contendo glúten.
Devulapalli, 2020.	The gluten challenge is still the best option for children with a difficult diagnosis like non-coeliac gluten sensitivity.	Acta Paediatrica	A sensibilidade ao glúten não celíaca é uma entidade pouco clara e controversa, ao contrário das outras duas condições. O diagnóstico recomendado é um teste de provocação ao glúten, duplo-cego e controlado por placebo.

DISCUSSÃO

Conhecer a fisiopatologia da doença celíaca e da sensibilidade não celíaca ao glúten torna mais clara a compreensão dos sintomas pro-inflamatórios que se estendem para o meio extraintestinal. Ambas são consideradas desordens relacionadas ao consumo de glúten (BOARIM *et al.*, 2017; ELLI *et al.*, 2015;

LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018; ORTIZ *et al.*, 2017; VOLTA *et al.* 2017; UHDE *et al.*, 2016) que é uma proteína usada no meio culinário principalmente devido sua elasticidade, textura, sabor e retenção da umidade (BIESIEKIERSKI, 2017; SHAN *et al.*; 2002).

O processo de digestão do glúten é complexo e incompleto, de modo que ao final da ação do suco gástrico, pancreático e peptidases, presentes nas paredes das células de borda em escova intestinais, restam peptídeos com até 33 aminoácidos de comprimento (BOARIM, 2018; SHAN *et al.*, 2002). Vale salientar que este processo ocorre em todos seres humanos, saudáveis ou com alguma destas desordens intestinais (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018), entretanto, em pessoas com doença celíaca ao ocorrer a entrada dos derivados do glúten, pela lâmina própria das células do intestino delgado, o corpo responde com uma reação imune adaptativa ligada ao processo de degradação da gliadina pela enzima transglutaminase tecidual. Isto aumenta a produção de anticorpos principalmente contra gliadina e TTG de modo a criar uma reação inflamatória que pode ocasionar sintomatologia extraintestinal (TAYLOR *et al.*, 2015). Portanto, derivados da gliadina tem potencial para gerar reação adversa autoimune (que levaria à Doença celíaca) ou do tipo alérgica (que ocasiona a alergia ao glúten) (ORTIZ, VALENZUELA, LUCERO, 2017).

Ainda com relação ao glúten, é importante salientar que diversas proteínas do trigo são coletivamente referidas como “glúten” como é o caso das proteínas presentes no centeio (secalina), cevada (hordeína) e aveia (avenina), na qual nesta última, a presença de glúten é questionada. Isto é importante, porque o glúten apresenta gliadina como componente da sua metabolização, diferente das proteínas não-glúten (BIESIEKIERSKI, 2017; BOARIM, 2018).

Quanto a fisiopatologia da sensibilidade não celíaca ao glúten, segue sem conclusões definitivas, mas há propostas explicativas. Dentre as hipóteses, destaca-se a existência de um epitélio intestinal comprometido, ativação imune sistêmica inata e adquirida e alterações no microbioma intestinal (ORTIZ *et al.*, 2017; UHDE *et al.*, 2016; VOLTA *et al.*, 2017). Inclusive, considera-se que ocorre não apenas pelo glúten, mas também (ou até, principalmente) por outras moléculas de trigo (ELLI *et al.*, 2015) de modo que é possível encontrar a denominação sensibilidade não celíaca ao glúten/trigo (SNCG/T) (BOARIM, 2018). Entretanto, a SNCG ainda é considerada um

“enigma complicado” e vem sendo objeto de estudo nos últimos anos (BOARIM, 2018; ELLI *et al.*, 2015; ORTIZ, VALENZUELA, LUCERO, 2017).

O diagnóstico diferencial destas duas desordens é desafiador, principalmente porque a sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) não possui marcadores específicos o suficiente para confirmação diagnóstica. Por exemplo, na SNCG há aumento “temporário” dos anticorpos IgG antigliadina em aproximadamente de metade dos pacientes, que após cerca de 6 meses com dieta restritiva para glúten/trigo tem a titulação deste anticorpo normalizada (CATASSI *et al.*, 2015). Contudo, anticorpos IgG antigliadina estão presentes em outras situações como doenças do sistema conectivo, doenças autoimunes e até em pacientes saudáveis, mostrando que sua utilização como método diagnóstico pode produzir falsos positivos para SNCG (LLANOS-CHEA, FASANO, 2018).

Ainda nesta perspectiva, a presença de HLA-DQ2/DQ8 ocorre em cerca de 50% dos pacientes com SNCG e quase 100% dos pacientes com doença celíaca (TARAGHIKHAH *et al.*, 2020); adicionalmente foi relatada grande prevalência de anticorpos antinucleares (ANA) e desordens autoimunes entre os pacientes com SNCG (VOLTA *et al.*, 2019). Ainda na SNCG, biópsias duodenais podem estar alteradas, com elevação de linfócitos intraepiteliais, ou normais, mesmo diante de dietas sem restrição de glúten/trigo (LLANOS-CHEA, FASANO, 2018).

O teste do desafio do glúten é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de SNCG, e foi disseminado por especialistas de Salerno (CATASSI *et al.*, 2015). Ele consiste em avaliar o paciente com um questionário de sintomas gastrointestinais e uma escala de dor (para quantificá-la entre 1-10 pontos) após ao menos 6 semanas de dieta com glúten. Feito o escore, este paciente passará por uma restrição absoluta de glúten por 6 semanas (com permanência da dieta restrita mesmo com melhora clínica) seguida de reavaliação do escore. Caso o paciente apresente melhora no escore de ao menos 30% em 1 ou mais sintomas, sem piora de nenhum outro sintoma, é dado prosseguimento ao teste diagnóstico para SNCG. Entretanto, em casos em que não houve melhora ou algum sintoma exacerbou, o diagnóstico de SNCG é desconsiderado e este paciente deve passar por investigação clínica de outra doença (CATASSI *et al.*, 2015).

Vale salientar que este teste só deve ser realizado em pacientes responsivos ao glúten (sintomáticos) e após descartar doença celíaca e alergia ao trigo (CATASSI *et al.*, 2015). Por fim, para conclusão da investigação para SNCG, o paciente deve passar por reintrodução do glúten (glúten e placebo) na forma cega ou duplo-cega durante 3 semanas (1ª semana será o glúten ou placebo; 2ª semana será intervalo para comparação; 3ª semana será o que não foi administrado na 1ª semana, por exemplo, se começou com placebo, finaliza com glúten). Ao final da 1ª e 3ª semana é realizado o questionário de sintomas gastrointestinais e escala de dor que confirma SNCG caso exista uma diferença de ao menos 30% entre o placebo e o glúten (CATASSI *et al.*, 2015).

Dada a sistematização e reintrodução do glúten em pacientes que percebem melhora clínica após a restrição, este teste apresenta a desvantagem de necessitar de importante colaboração e comprometimento do paciente avaliado (DEVULAPALLI *et al.*, 2020). Diferente do que ocorre para o diagnóstico da doença celíaca, que é realizado com segurança após uma combinação de testes de sorologia e biópsia duodenal (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018).

A triagem para doença celíaca é feita com medição de anticorpos IgA anti-TTG (anticorpos IgA antitransglutaminase tecidual) devido alta sensibilidade, acessibilidade financeira e valor preditivo negativo. Entretanto, diante de baixas dosagens de IgA anti-TTG, recomenda-se a dosagem de anti-EMA (anticorpo antiendomísio) que apresenta alta especificidade, mas tem custo bem maior e seu resultado pode sofrer influência da subjetividade do avaliador (LEWIS, SCOTT *et al.*, 2010). Outra possibilidade é a medição de anticorpos IgG anti-gliadina-desaminada, principalmente diante de resultados negativos nos testes sorológicos IgA anti-TTG e anti-EMA, entretanto, isoladamente, com títulos normais de anti-TTG apresenta limitação de baixo valor preditivo positivo para doença celíaca (HOERTER *et al.*, 2017).

Existem algumas situações especiais. Pacientes com deficiência de IgA não produzem IgA-TTG e IgA-EMA, o que eleva a probabilidade de falsos negativos para doença celíaca, portanto, o IgA total sempre deve ser solicitado juntamente com a sorologia, de modo que a leitura dela tem valor apenas quando títulos de IgA não estão reduzidos. Diante de deficiência de IgA, a investigação de doença celíaca pode

ser feita por medição do IgG gliadina-desaminada (GIERSIEPEN *et al.*, 2012; LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018). Ainda sobre a sorologia, é importante que seja realizada em indivíduos sem restrição de glúten para reduzir a chance de baixos títulos de anticorpos (LEFFLER *et al.*, 2013).

Como relatado, biópsia duodenal deve ser realizada em consonância com a sorologia para confirmação diagnóstica de doença celíaca. Dentre os achados, destaca-se aumento no número de leucócitos intraepiteliais, atrofia das vilosidades e hiperplasia de criptas intestinais, entretanto, a biópsia pode apresentar normalidade em pacientes com giardíase e/ou HIV (BROCCHI *et al.*, 2002). Nestes casos, ou quando sorologia e histopatologia são inconclusivas a opção diagnóstica é a tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA-DQ2/DQ8) que são considerados os fatores de susceptibilidade mais importantes para doença celíaca. Quase a totalidade dos pacientes celíacos expressam HLA-DQ2/DQ8, portanto, diante de ausência deste achado, torna-se improvável afirmar que há doença celíaca e na prática esta possibilidade diagnóstica é excluída (TARAGHIKHAH *et al.*, 2020).

Os sintomas de ambas as disfunções são parecidos e isto é um dos motivos que dificultam o diagnóstico diferencial (BOARIM, 2018; ELLI *et al.*, 2015; HILL *et al.*, 2016; LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018; ORTIZ *et al.*, 2017; UHDE *et al.*, 2016; VOLTA *et al.* 2017). Na SNCG o quadro clínico é variado, de modo que o paciente pode apresentar apenas sintomas gastrointestinais (locais) ou uma combinação com manifestações extraintestinais. Um fato que contribui para a diferenciação diagnóstica é o tempo de latência após a exposição ao glúten, que na alergia ao glúten ocorre entre minutos-horas, na SNCG em horas-dias e na doença celíaca em semanas-meses (HILL *et al.*, 2016).

Em ambas as desordens (SNCG e doença celíaca) pode ocorrer dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, dor epigástrica e distensão abdominal (CATASSI *et al.*, 2015; RESENDE *et al.*, 2017; TARAGHIKHAH *et al.*, 2020). Na SNCG ainda pode ocorrer náuseas (em geral sem vômito), entretanto sem perda de peso (LLANOS-CHEA, FASANO, 2018). Estes sintomas melhoram após a exclusão do glúten da dieta (BOARIM, 2018; CATASSI *et al.*, 2015; HILL *et al.*, 2016; LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018; LLANOS-CHEA, FASANO, 2018; RESENDE *et al.*, 2017; TARAGHIKHAH *et al.*, 2020). Pacientes com doença celíaca, além destes sintomas,

podem apresentar-se com quadro clínico variável desde osteoporose, fadiga crônica, edema periférico, cefaleia, atraso de desenvolvimento, perda de peso, anemia ferropriva, atrofia da musculatura glútea, irritabilidade, cabelos secos e quebradiços, até dermatite herpetiforme e neuropatia periférica (RESENDE *et al.*, 2017; TARAGHIKHAH *et al.*, 2020; TAYLOR *et al.*, 2015;).

Entretanto, além de condições clínicas relevantes como perda de peso, atraso de desenvolvimento, a doença celíaca merece destaque especial devido sua associação com risco aumentado de diferentes tipos de neoplasias malignas, deste modo, o seu diagnóstico precoce e controle por toda a vida do indivíduo são necessários para redução do potencial de malignização (LEBWOHL, SANDERS, GREEN, 2018).

CONCLUSÃO

A Sensibilidade ao Glúten Não-celíaca assemelha-se à Doença Celíaca no que diz respeito as características clínicas e isto, somado a ser uma condição relativamente nova dificulta o processo diagnóstico principalmente por médicos generalistas. Além disto, diferentemente da doença celíaca, ainda não há um método diagnóstico para sensibilidade ao glúten não-celíaca, com comprovação científica que seja viável para utilização ambulatorial em um único momento.

Ambas as doenças diferem quanto aos desfechos clínicos, mas tem a exclusão do glúten da dieta como a principal ferramenta terapêutica. Dito isto, é importante a realização de novos estudos com enfoque principalmente sobre a sensibilidade ao glúten devido ainda existir lacunas importantes no que diz respeito ao diagnóstico mais assertivo desta condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAYA, M.; BASCUÑÁN, K. A.; ALARCÓN-SAJARÓPULOS, D.; CABRERA-CHÁVEZ, F.; OYARZÚN, A.; FERNÁNDEZ, A.; *et al.* Living with Gluten and Other Food Intolerances: Self-Reported Diagnoses and Management. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1892, 2020.

BIESIEKIERSKI, J.R. What is gluten? **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 32, n. S1, p. 78-81, 2017.

BROCCHI, E.; TOMASSETTI, P.; MISITANO, B.; EPIFANIO, G.; CORINALDESI, R.; *et al.* Endoscopic markers in adult coeliac disease. **Dig. Liver Dis.**, v. 34, n. 3, p. 177-182, 2002.

BUSCARINI, E.; CONTE, D.; CANNIZZARO, R.; BAZZOLI, F.; DE BONI, M.; DELLE FAVE, G.; *et al.* White paper of Italian Gastroenterology: delivery of services for digestive diseases in Italy: weaknesses and strengths. **Dig. Liver Dis.**, v. 46, n. 7, p. 579-589, 2014.

CABRERA-CHÁVEZ, F.; DEZAR, G. V.; ISLAS-ZAMORANO, A. P.; ESPINOZA-ALDERETE, J. G.; VERGARA-JIMÉNEZ, M. J. MAGAÑA-ORDORICA, D.; *et al.* Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in Argentinian adult population. **Nutrients**, v. 9, n. 1, p. 81-, 2017.

CÁRDENAS-TORRES, F. I.; CABRERA-CHÁVEZ, F.; FIGUEROA-SALCIDO, O. G.; ONTIVEROS, N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. **Medicina**, v. 57, n. 526, p. 1-20, 2021.

CATASSI, C.; BAI, J. C.; BONAZ, B.; BOUMA, G.; CALABRÒ, A.; CARROCCIO, A.; *et al.* Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. **Nutrients**, v. 5, n. 10, p. 3839-3853, 2013.

CATASSI, C.; ELLI, L.; BONAZ, B.; BOUMA, G.; CARROCCIO, A.; CASTILLEJO, G.; *et al.* Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4966-4977, 2015.

DEVULAPALLI, C. S. The gluten challenge is still the best option for children with a difficult diagnosis like non-coeliac gluten sensitivity. **Acta. Paediatr.**, v. 110, n. 4, p. 1104-1106, 2020.

ELLI, L.; BRANCHI, F.; TOMBA, C.; VILLALTA, D.; NORSAL, L.; FERRETTI, F. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. **World J. Gastroenterol.**, v. 21, n. 23, p. 7110-7119, 2015.

GIERSIEPEN, K.; LELGEMANN, M.; STUHLREHER, N.; RONFANI, L.; HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; *et al.* Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 54, n. 2, p. 229-241, 2012.

HILL, I. D.; FASANO, A.; GUANDALINI, S.; HOFFENBERG, E.; LEVY, J.; REILLY, N.; *et al.* NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 63, n. 1, p. 156-165, 2016.

HOERTER, N. A.; SHANAHAN, S. E.; SUAREZ, J.; LEWIS, S. K.; GREEN, P. H.; LEFFLER, D. A.; *et al.* Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. **Dig. Dis. Sci.**, v. 62, n. 5, p. 1272-1276, 2017.

IERARDI, E.; LOSURDO, G.; PISCITELLI, D.; GIORGIO, F.; AMORUSO, A.; PRINCIPI, M.; *et al.* Biological Markers for Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Question Awaiting for a Convincing Answer. **Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.**, v. 11, n. 3, p. 203-208, 2018.

LEBWOHL, B.; SANDERS, D. S.; GREEN, P. H. Coeliac disease. **Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 70-81, 2018.

LEFFLER, D.; SCHUPPAN, D.; PALLAV, K.; NAJARIAN, R.; GOLDSMITH, J. D.; HANSEN, J.; *et al.* Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. **Gut**, v. 62, n. 7, p. 996-1004, 2013.

LEWIS, N. R.; SCOTT, B. B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 31, n. 1, p. 73-81, 2010.

LLANOS-CHEA, A.; FASANO, A. Gluten and functional abdominal pain disorders in children. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1491-1507, 2018.

MUSTALAHTI, K.; CATASSI, C.; REUNANEN, A.; FABIANI, E.; HEIER, M.; MCMILLAN, S.; *et al.* The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. **Ann. Med.**, v. 42, n. 8, p. 587-595, 2010.

ONTIVEROS, N.; RODRÍGUEZ-BELLEGARRIGUE, C. I.; GALICIA-RODRÍGUEZ, G.; GALICIA-RODRÍGUEZ, G.; VERGARA-JIMÉNEZ, M. J.; ZEPEDA-GÓMEZ, E. M.; *et al.* Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in Salvadoran adult population. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 15, n. 4, p. 786-, 2018.

ORTIZ, C.; VALENZUELA, R.; LUCERO, A.Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. **Rev. Chil. Pediatr.**, v. 88, n. 3, p. 417-423, 2017.

POTTER, M. D. E.; WALKER, M. M.; JONES, M. P.; KOLOSKI, N. A.; KEELY, S.; TALLEY, N. J. Wheat Intolerance and Chronic Gastrointestinal Symptoms in an Australian Population-Based Study: Association Between Wheat Sensitivity, Celiac Disease and Functional Gastrointestinal Disorders. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 113, n. 7, p. 1036-1044, 2018.

RESENDE, P. V. G.; SCHETTINO, G. C. M.; LIU, P. M. F. Doenças relacionadas ao glúten. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 27, n. 3, p. 51-58, 2017.

SHAN, L.; MOLBERG, Ø.; PARROT, I.; HAUSCH, F.; FILIZ, F.; GRAY, G. M.; *et al.* Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. **Science**, v. 297, n. 5590, p. 2275-2279, 2002.

SINGH, P.; ARORA, A.; STRAND, T. A.; LEFFLER, D. A.; CATASSI, C.; GREEN, P. H.; *et al.* Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 16, n. 6, p. 823-836, 2018.

TARAGHIKHAH, N.; ASHTARI, S.; ASRI, N.; SHAHBAZKHANI, B.; AL-DULAIMI, D.; ROSTAMI-NEJAD, M.; *et al.* An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. **BMC gastroenterol.**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2020.

TARAGHIKHAH, N.; ASHTARI, S.; ASRI, N.; SHAHBAZKHANI, B.; AL-DULAIMI, D.; ROSTAMI-NEJAD, M.; An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. **BMC gastroenterol.**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2020.

TAYLOR, T.B.; SCHMIDT, L.A.; MEYER, L.J.; ZONE, J.J. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. **J. Invest. Dermatol.**, v. 135, n. 2, p. 623-625, 2015.

VOLTA, U.; BARDELLA, M. T.; CALABRÒ, A.; TRONCONE, R.; CORAZZA, G. R. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. **BMC Med.**, v. 12, n. 85, p. 1-8, 2014.

*Síndrome Da Sensibilidade Não Celíaca Ao Glúten Como Diagnóstico
Diferencial De Doença Celíaca - Uma Revisão Da Literatura*

VOLTA, U.; GIORGIO, R.; CAIO, G.; UHDE, M.; MANFREDINI, R.; ALAEDINI, A. Non-celiac wheat sensitivity: an immune-mediated condition with systemic manifestations. **Gastroenterol. Clin. North. Am.**, v. 48, n. 1, p. 165-182, 2019.