

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO EMÍLIA DE JESUS FERREIRO

LETICIA MANACORDA DA COSTA

**ANEMIA EM PORTADORES DE DOENÇA CELÍACA -  
ETIOLOGIAS E INTERVENÇÕES ATUAIS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

NITERÓI

2022

LETICIA MANACORDA DA COSTA

**ANEMIA EM PORTADORES DE DOENÇA CELÍACA -  
ETIOLOGIAS E INTERVENÇÕES ATUAIS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade de Nutrição Emília de Jesus Ferreiro da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial ao título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora:

AURELIZIA MARIA LEMOS XAVIER

Coorientadora:

CAROLINA RIBEIRO PESSANHA

Niterói, RJ

2022

Ficha catalográfica automática - SDC/BNO  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

D111a Da costa, Leticia Manacorda  
Anemia em Portadores de Doença Celiaca : Etiologias e  
atuais intervenções: uma revisão narrativa / Leticia  
Manacorda Da costa ; Aurelizia Maria Lemos Xavier, orientadora  
; Carolina Ribeiro Pessanha, coorientadora. Niterói, 2022.  
47 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição)-  
Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Nutrição,  
Niterói, 2022.

1. Anemia. 2. Doença Celiaca. 3. Produção intelectual.  
I. Xavier, Aurelizia Maria Lemos, orientadora. II. Pessanha,  
Carolina Ribeiro, coorientadora. III. Universidade Federal  
Fluminense. Faculdade de Nutrição. IV. Título.

CDD -

LETICIA MANACORDA DA COSTA

**ANEMIA EM PORTADORES DE DOENÇA CELÍACA -  
ETIOLOGIAS E INTERVENÇÕES ATUAIS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade de Nutrição Emília de Jesus Ferreiro da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial ao título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em 24 de janeiro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Aurelizia Maria Lemos Xavier - UFF  
Orientadora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Célia Cohen - UFF

---

Doutoranda Manuela Nascimento - UFF

Niterói

2022

Dedico este trabalho aos meus amados pais e ao Logan.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus amados pais, Ênio Marcos e Patrícia Flávia, que com empenho, dedicação e amor sempre me incentivaram e apoiaram nos estudos e a seguir meus sonhos, além de suportarem todo meu estresse durante toda a graduação, sempre com muito carinho e compreensão.

À minha orientadora Aurelizia Maria Lemos Xavier, que me marcou pelas aulas de Imunologia e aceitou com todo carinho e calma me orientar nesta etapa da vida, para concluir o Trabalho de Conclusão de Curso, meu muito obrigada.

À doutoranda Carolina Ribeiro Pessanha que aceitou me coorientar e me auxiliou em todo o processo.

A minha querida irmã Mariana que me instigou a escolher o curso de Nutrição e ao meu querido irmão Daniel.

Aos meus avós por todo amor.

Ao Mateus Maravilhas e ao Logan pelo companheirismo, amor e apoio de sempre.

As minhas amigas, Ayla Magalhães, Daiane Gomes, Lais de Oliveira e Thais Araújo pelo suporte e amizade em toda essa caminhada, juntas nos períodos de estresse e alegria.

Aos demais amigos que estiveram presentes e de alguma forma contribuíram para minha trajetória.

## RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune, desencadeada pela intolerância alimentar e resposta imunológica exacerbada, do glúten e proteínas associadas. A DC apresenta uma sintomatologia múltipla e diversa, variando a cada paciente, sem um padrão específico. Mesmo com essa variabilidade, pode-se perceber que é recorrente o desenvolvimento de anemia entre os portadores de DC. A presença da anemia pode influenciar na qualidade de vida e estado de saúde de celíacos e, portanto, é uma manifestação clínica que deve ser investigada e tratada. Logo, o objetivo deste trabalho foi realizar uma busca bibliográfica e identificar na literatura atual as causas das anemias presente na DC, suas taxas de prevalência e incidência e tratamentos mais empregados. O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, pautada nas buscas com palavras chaves, baseadas no DeCS, de trabalhos de livre acesso publicados nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico em inglês, português e espanhol, entre 2011 e 2021. O presente trabalho apontou que a anemia pode ser o único sintoma manifestado em portadores de doença celíaca, sendo prevalente dentre eles, e portanto tem potencial de guiar o diagnóstico da DC. A anemia é multifatorial e deve ser tratada para garantir melhora do estado nutricional, maior qualidade de vida e um bom prognóstico para estes pacientes.

**Palavras-chave:** doença celíaca, anemia, deficiência de micronutrientes

## ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease, triggered by food intolerance and exacerbated immune response, to gluten and related proteins. CD presents multiple and diverse symptomatology, varying from patient to patient, without a specific pattern. Even with this variability, it can be noticed that the development of anemia among CD patients is recurrent. The presence of anemia can influence the quality of life and health status of celiac patients and, therefore, is a clinic manifestation that must be investigated and treated. Therefore, the aim of this study was to perform bibliographic research and identify in the current literature the causes of anemia present in CD, its prevalence and incidence rates and the most used treatments. The present study consists of a narrative review of the literature, based on the research of free access scientific articles published in PubMed, Scielo and Google Scholar databases, in English, Portuguese and Spanish, between 2011 and 2021. The present study showed that anemia may be the only symptom manifested in patients with celiac disease, being prevalent among them, and therefore has the potential to guide the diagnosis of CD. Anemia is multifactorial and must be treated to ensure improved nutritional status, better quality of life and a good prognosis for these patients.

**Keywords:** coeliac disease, anemia, micronutrients deficiency



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fatores associados ao desencadeamento da doença celíaca.....	16
Figura 2. Mecanismo de absorção das moléculas de gliadina, processamento desses antígenos pelas APC e apresentação aos linfócitos T.....	18
Figura 3. Mecanismos de lesão da mucosa intestinal na doença celíaca.....	19
Figura 4. Representação morfológica das hemácias.....	20
Figura 5. Quantidades de ferro e ácido fólico empregadas na fortificação de farinhas de trigo e milho, com a finalidade de prevenção da anemia.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADF	Anemia por Deficiência de Ferro
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
APC	Célula Apresentadora de Antígenos
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DC	Doença Celíaca
DLG	Dieta Livre de Glúten
DMT1	Transportador de Metal Divalente
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EIA	Imunoensaios Enzimáticos
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
FI	Fator Intrínseco
SF	Sulfato Ferroso
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HLADQA	Gene do Antígeno Leucocitário Humano DQA
HLADQB	Gene do Antígeno Leucocitário Humano DQB
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IBP	Inibidores de Bomba de Prótons
IFN- $\gamma$	Interferon Gama
IL-8	Interleucina-8
IL-15	Interleucina-15
IL-17	Interleucina-17

IL-21	Interleucina-21
MHC II	Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe II
NASPGHAN	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNSF	Programa Nacional de Suplementação de Ferro
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
TCD4+	Linfócitos T CD4+
TCD8+	Linfócitos T CD8+
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
tTG	Enzima Transglutaminase Tecidual
VCM	Volume Corpuscular Médio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2 METODOLOGIA</b>	15
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b>	16
3.1 Fisiopatologia da doença celíaca	16
3.2 Etiologias da anemia na doença celíaca	20
3.2.1 Anemia microcítica	20
3.2.2 Anemia megaloblástica	22
3.2.3 Anemia por infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	25
3.3 Intervenção dietética com exclusão do glúten	26
3.4 Tratamentos complementares	29
3.4.1 Suplementação de probióticos e prebióticos	29
3.4.2 Suplementação de micronutrientes	30
3.4.3 Aumento da ingestão de fontes alimentares e fortificação de alimentos	34
3.4.4 Erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	36
<b>4 CONCLUSÃO</b>	37
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	39
<b>ANEXO</b>	47

## 1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC), originalmente descrita em 1888 como “afecção celíaca”, pelo médico inglês Samuel Gee, é uma enteropatia crônica imunomediada, precipitada pela exposição ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Essa enfermidade configura um problema de saúde que afeta em torno de 1% da população mundial, impactando em média a vida de 1 indivíduo a cada 100 ou 300 (GUANDALINI, 2008; CAMPOS *et al.*, 2018), com prevalência de 0,4% na América do Sul (SINGH *et al.*, 2018) e de 0,3% na população brasileira, ou seja, 1 indivíduo a cada 294 possui DC no Brasil (CAMPOS *et al.*, 2018).

Embora não possua cura, seu tratamento adequado, que consiste na intervenção dietética pautada na isenção do glúten, implica na melhora dos sintomas e da qualidade de vida desses indivíduos (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2016). Resumidamente constitui-se na exclusão de alimentos à base de trigo, cevada, aveia e centeio, visto que o glúten e proteínas relacionadas são encontrados nestes cereais e, ao serem ingeridas por indivíduos celíacos, são reconhecidas como antígenos, desencadeando uma resposta imunológica (BOBBIO & BOBBIO, 2001; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; WGO, 2016). Em virtude disso, a doença celíaca é considerada uma enfermidade autoimune e pode ser classificada, quanto à condição clínica expressa pelo indivíduo, em clássica, atípica ou assintomática (CIANTELLI *et al.*, 2012).

A forma assintomática não infunde evidências clínicas de seu desdobramento, logo é detectada por meio de marcadores sorológicos (anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase tecidual) e histológicos utilizados no rastreamento da doença celíaca, sendo geralmente investigada quando o paciente possui histórico familiar de doença celíaca, dado que de 7 a 10% dos parentes de primeiro grau tendem a expressar os alelos que os torna suscetíveis ao desenvolvimento da DC (CIANTELLI *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; CECILIO & BONATTO, 2015; WGO, 2016; DA COSTA, 2018). Não há um único quadro clínico presente em todos os portadores da doença celíaca, porém alguns sintomas mais recorrentes podem auxiliar em sua identificação, como a anemia, cuja prevalência varia de 12% a 82% em recém diagnosticados com DC, no mundo, e 46% em casos assintomáticos, ou seja, a anemia pode indicar a DC já instalada ou guiar o seu diagnóstico (RUBIO-TAPIA

*et al.*, 2013; FREEMAN, 2015; BERGAMASCHI, DI SABATINO & CORAZZA, 2018; TALARICO, GIANCOTTI & MAZZA, 2021).

BAGHBANIAN e colaboradores (2015), evidenciaram que uma minoria dos pacientes celíacos desenvolve sintomas mal absorptivos clássicos, tais como diarreia crônica, esteatorreia e redução do tecido celular subcutâneo, em contrapartida a maioria exprime a forma subclínica, manifestando apenas anemia, que pode ser multicausal (BAGHBANIAN *et al.*, 2015). Desta forma, recomenda-se o rastreamento de deficiências nutricionais em portadores de DC, com destaque para as análises séricas de ferro, ácido fólico e vitamina B12, em virtude de serem comuns em indivíduos recém diagnosticados com esta enfermidade e da possibilidade da anemia estar relacionada a carências destes micronutrientes, além de outras possíveis causas, como a inflamação intestinal, a atrofia das vilosidades intestinais ou a infecção por *Helicobacter Pylori* (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; SHAHRIARI *et al.*, 2018; MARTÍN-MASOT *et al.*, 2019).

Os sintomas de irritabilidade, ansiedade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos provocados pela DC podem mascarar a ocorrência de anemia, dificultando seu diagnóstico, dado que condizem com as manifestações clínicas da mesma, desta forma o correto diagnóstico deste sintoma da DC é necessário para evitar o curso de intercorrências, como as disfunções neurais (CIANTELLI *et al.*, 2012).

Vale ressaltar que SETAVAND e colaboradores (2019) após investigarem durante 3 anos 361 crianças que possuíam DC, concluíram que a anemia era um sintoma usual, encontrado em 23,8% dos indivíduos (SETAVAND, 2019; EKRAMZADEH & HONAR, 2021). Tal qual, um estudo conduzido com 103 celíacos onde 96 dos avaliados apresentavam anemia multifatorial, expondo uma prevalência de 93,2% (BERRY *et al.*, 2018). Em suma, a anemia é um achado comum dentre estes indivíduos e seu diagnóstico pode auxiliar no rastreio desta patologia. Portanto, o intuito deste estudo foi realizar uma revisão narrativa dos dados atuais sobre a anemia relacionada à DC, suas principais etiologias e atuais tratamentos que podem atribuir maior qualidade de vida a estes pacientes.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura de caráter descritivo e discursivo acerca do desenvolvimento de anemia em portadores de doença celíaca e intervenções atuais que são aplicadas a estes pacientes. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico para realizar as buscas de artigos científicos, teses, dissertações, revisões e diretrizes publicados entre 2011 e 2021, em inglês, português e espanhol. As buscas foram realizadas pautadas na utilização dos descritores em português, os quais foram “doença celíaca”, “anemia”, “fisiopatologia” e “tratamento” e os respectivos descritores em inglês, “*celiac disease*”, “*anemia*”, “*pathophysiology*” and “*treatment*”. A escolha das palavras-chave foi realizada por meio da pesquisa prévia na plataforma DeCS. Essa etapa foi desenvolvida de julho a outubro de 2021, e o restante do trabalho foi desenvolvido de novembro de 2021 a janeiro de 2022. O fluxograma de seleção se encontra no anexo (página 47).

Considerando a temática da pesquisa, foram selecionados artigos de livre acesso com a anemia na doença celíaca como tema central. Durante a seleção dos trabalhos, foram considerados artigos originais, de intervenção clínica, dissertações, diretrizes, teses e revisões de literatura que possuíam anemia ou doença celíaca nos títulos. E foram excluídas as obras que não contemplavam a temática da anemia na doença celíaca, que abrangiam somente sobre anemia em outras doenças crônicas intestinais ou em outras enfermidades, ou ponderavam apenas sobre o tratamento medicamentoso da doença celíaca, sem haver foco em tratamento da anemia nestes pacientes, ou que tinham enfoque apenas na deficiência de cálcio e vitamina D, se relacionando à osteoporose. Os trabalhos eleitos foram adicionados e organizados na plataforma padlet, e posteriormente os que estavam em duplicidade foram excluídos. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos remanescentes, para avaliar se realmente se enquadravam no tema proposto.

Por fim, as obras eleitas foram lidas na íntegra e utilizadas como objeto deste trabalho. O desenvolvimento deste trabalho foi dividido em 3 seções com subseções, a primeira consiste na fisiopatologia da doença celíaca, a segunda trata das diferentes etiologias

da anemia na doença celíaca e a terceira discorre sobre os tratamentos atualmente disponíveis para a anemia nessa enteropatia autoimune.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA

Devido ao caráter multifatorial da doença celíaca, para que esta enfermidade se desenvolva é necessário a combinação de três fatores: a predisposição genética, a ingestão de glúten e a alteração na permeabilidade da membrana intestinal (Figura 1). O surgimento desta enteropatia autoimune estabelece-se através da expressão de genes, caracterizada, pela presença dos haplótipos DQ2 e DQ8, localizados no cromossomo 6 do antígeno leucocitário humano (HLA), os quais fazem parte do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II) (CORTESÃO, 2018; SILVA, 2019). Estes alelos são essenciais para o reconhecimento de epítomos de glúten, e de proteínas relacionadas, como antígenos, portanto, a expressão de pelo menos um desses genes (DQ2 ou DQ8) se faz necessária para o desencadeamento da DC (SAPONE *et al.*, 2012; CECÍLIO & BONATO, 2015; WGO, 2016; SILVA, 2019).

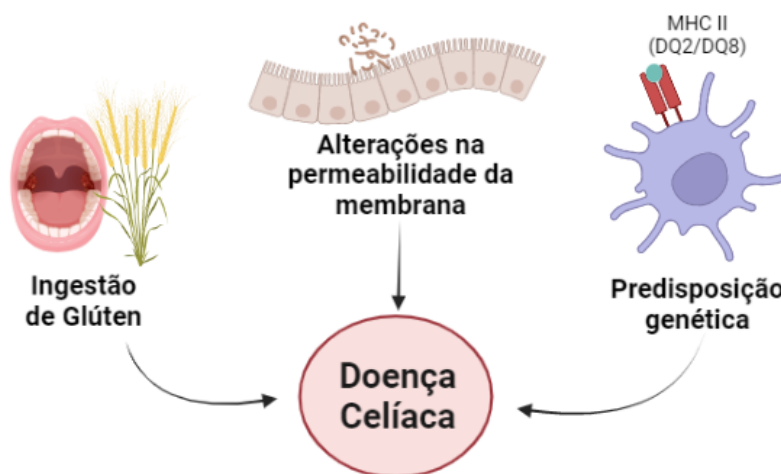


Figura 1. Fatores associados ao desencadeamento da doença celíaca. As ilustrações para elaboração da figura foram extraídas do aplicativo Biorender. Fonte: a autora.

Esta determinação genética pode ser elucidada pelo fato de que em média 95% dos celíacos codificam o alelo DQ2 e o restante codifica o DQ8, tendo apenas 0,5% de casos em que nenhum desses heterodímeros são expressos (SAPONE *et al.*, 2012; SELLESKI *et al.*,



2017). A exemplo da pesquisa de BHARADWAJ e colaboradores, na qual observaram que 80% das 55 crianças avaliadas testaram positivo para o HLA DQ2 e, posteriormente, 128 dos seus responsáveis também foram rastreados, sendo averiguada uma prevalência de 15% de DC assintomática dentre eles (BHARADWAJ *et al.*, 2020). Um outro trabalho de 2021 retratou uma prevalência de 86,1% de doença celíaca em um grupo de crianças de 2 a 16 anos recém diagnosticadas com essa enfermidade (BHAVIKA, 2021).

O glúten é um complexo formado pelos peptídeos glutenina, fração polimérica insolúvel em álcool, e uma prolamina, a qual configura a porção monomérica solúvel em álcool e que varia de acordo com o grão em que é encontrada, sendo, portanto, denominada gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio) e avenina (aveia) (GOUVEIA, 2018). A ingestão do glúten é imprescindível para o estopim da doença celíaca, pois após este processo, o composto protéico é clivado, havendo a separação das frações polimérica e monomérica. Logo, a prolamina, principalmente a gliadina, está livre para formar um complexo com a enzima transglutaminase tecidual (tTG), situada na borda em escova do intestino delgado (RODRIGUES, 2013), cujo papel é desaminar as moléculas de gliadina e convertê-las em ácido glutâmico. Para que sejam absorvidos pelos enterócitos, esses peptídeos desaminados de prolamina, especialmente o p31-41 da gliadina, devem ser reconhecidos por receptores da lâmina própria intestinal, induzindo o aumento da síntese de zonulina, uma proteína que abranda a conexão das *tight junctions*, acarretando no aumento da permeabilidade da barreira intestinal, permitindo o influxo desses produtos através de uma via paracelular interepitelial (SAPONE *et al.*, 2012; YOOSUF & MAKHARIA, 2019).

Após esses peptídeos de glúten adentrarem nos enterócitos são então reconhecidos pelos alelos do MHC II, localizados nas células apresentadoras de antígenos (APC), especialmente nas células dendríticas e processados. Após este processamento do antígeno pelas APC, essas células passam a expressar os peptídeos antigênicos em suas superfícies associados às proteínas do MHC de classe II, levando ao seu reconhecimento pelos linfócitos *T-helper* (T CD4+) e consequente ativação dos mesmos (SAPONE *et al.*, 2012; QUEIROZ, SIMIONI & UGRINOVICH, 2020) (Figura 2).

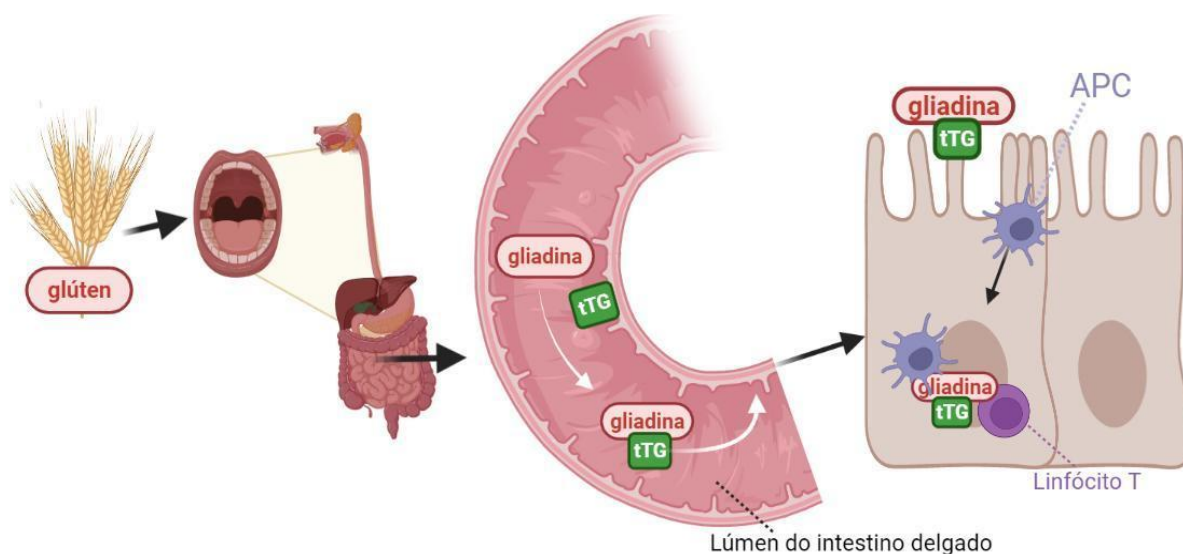


Figura 2. Mecanismo de absorção das moléculas de gliadina, processamento desses antígenos pelas APC e apresentação aos linfócitos T. As ilustrações para elaboração da figura foram extraídas do aplicativo Biorender. Fonte: a autora.

Conseqüentemente, após a sensibilização das células T presentes na lâmina própria, há a clonagem e a proliferação dos linfócitos T ativados, levando ao início de uma cascata de inflamação, os quais sintetizam citocinas pró-inflamatórias, como o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 8 (IL-8), 15 (IL-15), 17 (IL-17) e 21 (IL-21), que auxiliam no processo de lesão das células entéricas (YOOSUF & MAKHARIA, 2019; QUEIROZ, SIMIONI & UGRINOVICH, 2020). Paralelamente, a produção dessas citocinas também ocorre por meio da indução da imunidade inata, pois os peptídeos de glúten estimulam os enterócitos, as células dendríticas, ativadas através dos receptores HLA-DQ2/8, e os macrófagos presentes na lâmina própria, a sintetizar essas substâncias (CORTESÃO, 2018).

As interleucinas 15 (IL15) e 21 (IL21) atuam estimulando o amadurecimento e ativação dos linfócitos B, levando à produção de anticorpos anti-tTG e anti-gliadina (LLANOS *et al.*, 2012; LUDVIGSSON *et al.*, 2014; YOOSUF & MAKHARIA, 2019;

ZANELLA *et al.*, 2020). Portanto, a inflamação intestinal característica da doença celíaca e a disbiose, diminuição da população de *Bifidobacterium*, é ocasionada por mecanismos da imunidade inata e adaptativa, por meio desses anticorpos e citocinas pró-inflamatórias sintetizados na cascata de inflamação precipitada pela ingestão do glúten (MORAES *et al.*, 2014). Dessa forma, a alteração na integridade e funcionalidade do intestino pode acarretar na dificuldade de absorção de micronutrientes, como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B12, promovendo a anemia (BERRY *et al.*, 2018). A cascata está exemplificada na figura 3.

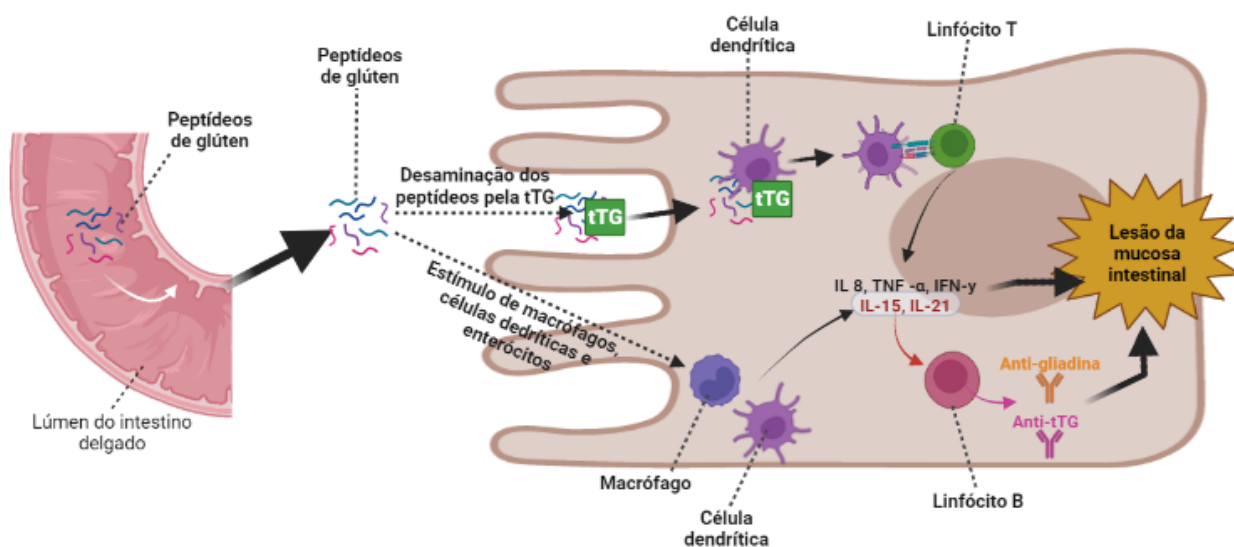


Figura 3. Mecanismos de lesão da mucosa intestinal na doença celíaca. As ilustrações para elaboração da figura foram extraídas do aplicativo Biorender. Fonte: a autora.

Como descrito por STEFANELLI e colaboradores, 2020, o duodeno é o ponto de maior inflamação e injúria nos celíacos, bem como o principal local de absorção do ferro, enquanto a absorção de folato e de vitamina B12 ocorrem especialmente, respectivamente, no jejuno e no íleo terminal. Fato que poderia elucidar o porquê da deficiência de ferro ser a mais prevalente dentre todas as etiologias de anemia na doença celíaca. Todavia, a dificuldade absorptiva pode não ser o único foco desse sintoma, podendo as alterações ocasionadas pela resposta imunológica exacerbada causar danos na estrutura dos enterócitos, podendo levar a quadros de anemia por perda de sangue (STEFANELLI *et al.*, 2020; CALIM *et al.*, 2020). SANTOS & RIBEIRO observaram que, em 38% dos celíacos entrevistados, a anemia era uma consequência do diagnóstico tardio e de possíveis transgressões à dieta (SANTOS & RIBEIRO, 2019). Portanto o diagnóstico da DC deve ser realizado o quanto antes para se

obter um bom prognóstico a partir do tratamento adequado, e assim prevenir o surgimento de sintomas (NARDECCHIA *et al.*, 2019).

### 3.2 ETIOLOGIAS DA ANEMIA NA DOENÇA CELÍACA

A classificação da anemia na doença celíaca segue os critérios usuais segundo a análise do volume dos eritrócitos e da concentração de hemoglobina, categorizando-se em normocítica, macrocítica ou microcítica e hipocrômica, normocrômica ou hiperocrômica (GONÇALVES, 2018). Salienta-se ainda a possibilidade da anemia anteceder a degeneração das vilosidades intestinais, sendo identificável pelo exame sanguíneo (REPO *et al.*, 2021; BERGAMASCHI, DI SABATINO & CORAZZA, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2019; SCRICCILOLO *et al.*, 2020). A figura 1 representa a diferença dos tipos de eritrócitos encontrados nas anemias citadas.

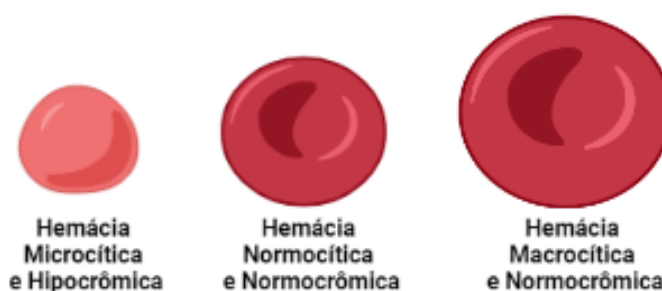


Figura 4. Representação morfológica das hemácias. As ilustrações para elaboração da figura foram extraídas do aplicativo Biorender. Fonte: a autora.

#### 3.2.1 Anemia microcítica

A anemia ferropriva é caracterizada por hemácias hipocrômicas de baixo volume corpuscular médio, além de baixa concentração de ferro e de ferritina (BALABAN *et al.*, 2019). Este tipo de anemia é o que mais afeta a população mundial, sejam indivíduos portadores de doença celíaca ou não, contudo os celíacos configuram um grupo de risco para o seu desenvolvimento. Portanto, a anemia por deficiência de ferro (ADF) é considerada um achado frequente em indivíduos com DC evidente, pois afeta em torno de 10 a 20% das crianças com essa patologia (MARTIN-MASOT *et al.*, 2019; KO *et al.*, 2020). Suas causas mais comuns são a absorção inadequada de ferro e o aumento da perda sanguínea através dos enterócitos ou perda oculta, mas também pode ocorrer pelo baixo consumo de fontes

alimentares de ferro de acordo com o perfil dietético do paciente (FREEMAN, 2015; ELLI *et al.*, 2018).

Em 2018, BERRY e colaboradores descreveram que a anemia ferropriva pode ser o único indício da doença celíaca em pacientes adultos e pediátricos, em sua pesquisa de 96 celíacos diagnosticados com anemia, (81,5%) 84 destes indivíduos apresentavam anemia por deficiência de ferro, sendo que 68 destes 84 (66%) apresentavam-na de forma isolada, como o único sintoma da DC (BERRY *et al.*, 2018). Ademais, um estudo realizado em 2013, no qual rastrearam a doença celíaca e a anemia refratária em 184 indivíduos de até 18 anos, resultou em 19 diagnósticos positivos para DC, dos quais 13 manifestavam ADF (SHAHRIARI *et al.*, 2018). Corroborando com URBASZEK e colaboradores, que relataram que a anemia é um sintoma extra gastrointestinal comum da DC, o qual pode ocorrer junto a outros sintomas ou isoladamente como a única forma de manifestação da enteropatia (URBASZEK *et al.*, 2021).

Além disso, alguns estudos investigaram a prevalência de DC dentre pacientes com diagnóstico de anemia ferropriva, como no trabalho de BAGHBANIAN, que relatou uma prevalência de 10,4% de enteropatia relacionada ao glúten em pacientes com ADF, concluindo que este sintoma pode ser encontrado mesmo quando não houver indícios de sintomas clássicos da DC, como a diarreia ou outros sintomas gastrointestinais (BAGHBANIAN *et al.*, 2015). Em seu estudo, CALIM e colaboradores detectaram que 2,6% dos 150 pacientes com anemia de etiologia desconhecida que não respondiam ao tratamento, manifestavam doença celíaca, logo, sugeriram que quando a anemia for constatada, deve-se proceder com a testagem para essa enfermidade (CALIM *et al.*, 2020). Neste contexto, há discordâncias na literatura quanto a utilização de biópsia duodenal para a detecção de doença celíaca, alguns estudos ratificam que ela não deve ser o primeiro procedimento empregado para avaliar se a DC é a causa da ADF em pacientes ainda não diagnosticados, por ser uma técnica invasiva e de custo elevado (KO *et al.*, 2020). Se assemelhando ao descrito por HERROD & LUND, de que o ideal é realizar essa triagem por meio dos testes sorológicos, devido a sua acessibilidade e elevadas especificidade (de 95 a 99%) e sensibilidade (de 96 a 98%) (HERROD & LUND, 2018). Entretanto, estudos como o de LASA e colaboradores afirmam que a utilização da biópsia é de grande importância para o diagnóstico desta enfermidade (LASA *et al.*, 2016).

REPO e colaboradores questionaram se os mecanismos de absorção do ferro poderiam ser fatores causais da anemia ferropriva, visto que o ferro em ambas as formas, heme e não-heme, são absorvidos pelos enterócitos através de transportadores, logo avaliaram a possibilidade dessa anemia decorrer de alterações nesses transportadores. Porém os resultados foram inconclusivos quando comparam com resultados de estudos mais antigos, sendo assim ainda não está muito bem elucidado na literatura a real causa da anemia na doença celíaca (REPO *et al.*, 2021). Entretanto, como o ferro é essencial para a manutenção da vida, devido suas atuações como transportador de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, cofator de enzimático do ciclo de Krebs e transporte de elétrons e sua participação na síntese e reparo do DNA, o estado de microcitose decorrido de sua carência, quando não tratado pode levar ao surgimento de complicações, dispneia, cefaleia, taquicardia, sopro sistólico, sonolência, dificuldade de concentração e irritabilidade, que somados aos sintomas da doença celíaca prejudicam a vida dos pacientes com DC (MAMAN, 2019; MONTORO-HUGUET *et al.*, 2021). Neste contexto, MONTORO-HUGUET e colaboradores, descreveram que a anemia é prevalente dentre os celíacos e implica em aumento do índice de mortalidade desses indivíduos, logo deve ser tratada o mais breve possível, e se o tratamento escolhido não obtiver êxito, outras causas da anemia devem ser investigadas (MONTORO-HUGUET *et al.*, 2021).

### 3.2.2 Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica é caracterizada como macrocítica por ter seus eritrócitos originados de precursores da medula óssea com tamanho aumentado, os megaloblastos (HARIZ & BHATTACHARYA, 2021). O tamanho dessas células deriva da dessincronização do crescimento citoplasmático com relação ao amadurecimento nuclear, deste modo enquanto o citoplasma aumenta de volume o núcleo permanece em um processo lento de maturação, ocasionando a inibição da divisão celular e conseqüente avolumamento das hemácias (MONTEIRO *et al.*, 2019; HARIZ & BHATTACHARYA, 2021). Esta desordem no tamanho dos eritrócitos não impede que realizem suas funções, como o transporte de oxigênio, todavia confere um tempo de vida menor para estas células e podem levar ao surgimento das manifestações clínicas, as quais consistem em inapetência, astenia, dores abdominais, úlceras orofaríngeas, enjojo, diarreia, alterações dermatológicas, queda de cabelo e fadiga (MONTEIRO *et al.*, 2019). As principais causas desta anemia são as deficiências de vitamina

B12 e de ácido fólico, e em menor escala a deficiência de cobre (HARIZ & BHATTACHARYA, 2021).

De acordo com as análises bioquímicas de WIERDSMA e colaboradores, que mensuraram as taxas de deficiências de micronutrientes em adultos celíacos que não seguiam uma dieta isenta de glúten e avaliaram o perfil nutricional e as diferenças na prevalência de deficiências de vitaminas e minerais nestes pacientes, relacionando com os diferentes graus de dano histológico no intestino ocasionado pela doença celíaca. Dos 80 celíacos avaliados, 20% e 19% destes indivíduos foram identificados, respectivamente, com insuficiência de folato e vitamina B12, enquanto os indivíduos sem esta enteropatia dificilmente expressavam carência dessas vitaminas (WIERDSMA *et al.*, 2013). Segundo MARTIN-MASOT e colaboradores, que realizaram uma revisão da literatura acerca das causas de anemia em pacientes com DC, descreveram que a incidência de déficit nas concentrações de ácido fólico variava de 20 a 30%, do mesmo modo que a de cobalamina girava em torno de 8 a 41%. Indicaram também que a incidência da deficiência de cobre era extremamente baixa nestes pacientes, porém não descreveram valores para tal (MARTIN-MASOT *et al.*, 2019). Enquanto BERTO e colaboradores, em seu estudo realizado em 2021, buscaram avaliar a frequência de manifestações clínicas e laboratoriais expressas por indivíduos com deficiência de cobalamina, e caracterizaram que dentre 20 indivíduos com níveis de cobalamina abaixo de 200 mg/dL, 10% possuíam diagnóstico de doença celíaca, reafirmando a necessidade do rastreamento da DC em pacientes com diagnóstico de anemia (BERTO *et al.*, 2021).

A vitamina B12 é hidrossolúvel e pertence ao complexo B, também conhecida como cianocobalamina ou cobalamina e sua deficiência pode ser originada por atrofia da mucosa gástrica, com conseqüente diminuição da concentração de fator intrínseco (FI), ou por outros mecanismos como desordem absorptiva, redução da ingestão de suas fontes alimentares, hipocloridria gástrica, uso prolongado de inibidores de bombas de próton (IBP), anemia perniciosa ou alterações no seu metabolismo. As conseqüências dessa privação podem variar de quadros mais leves até condições severas que compreendem anemia megaloblástica e defeitos neurológicos, tal como a neuropatia periférica e neuropatia óptica (MONTEIRO *et al.*, 2019; MENEGARDO *et al.*, 2020). As fontes dietéticas da cobalamina são produtos de origem animal como carnes, ovos e leite e derivados. Esta vitamina é absorvida no íleo

associada ao fator intrínseco, uma glicoproteína sintetizada pelas células parietais do estômago (MONTEIRO *et al.*, 2019).

O desenvolvimento da anemia megaloblástica também pode estar atrelado ao ácido fólico, também conhecido como vitamina B9 ou folato, o qual é encontrado em hortaliças de coloração verde escura, feijões, carnes e fígado, e está inserido, junto ao ferro, no programa brasileiro de fortificação de alimentos (MONTEIRO *et al.*, 2019). Como o folato é imprescindível na síntese das bases nitrogenadas que compõem o DNA e o RNA, sua ingestão insuficiente prejudica a formação de proteínas no organismo, desfavorecendo a formação e divisão celular que levam ao desenvolvimento da anemia megaloblástica (SANTANA *et al.*, 2016). Esta anemia megaloblástica relacionada ao folato não tem potencial de causar danos neurológicos como a originada pelo déficit de vitamina B12, tendo em vista que o sistema nervoso de indivíduos adultos não é dependente dessa vitamina (SANTANA *et al.*, 2016).

Também há relatado na literatura que a deficiência de cobre é rara em portadores de DC, podendo atingir em torno de 15% desses indivíduos, porém essa estimativa pode variar de acordo com cada estudo, não havendo uma prevalência exata (AVILA & LACOMIS, 2016; MARTÍN-MASOT *et al.*, 2019). Além de indivíduos celíacos, o déficit de cobre é raro em qualquer indivíduo da espécie humana, visto que necessitam de uma pequena quantidade diária e que é consumido regularmente na dieta, através de alimentos como cereais integrais, hortaliças verde escuras, ostras, cereja, ameixa, oleaginosas, aves, chocolate amargo, soja e miúdos, especialmente fígado (SEGUNDO *et al.*, 2021; KHERA, SHARMA & SINGH, 2016). Este mineral atua como cofator enzimático da enzima ferroxidase, responsável pela conversão do ferro de sua forma ferrosa para a férrica. Devido a relevância do papel do cobre como cofator de enzimas, sua deficiência pode acarretar em anemia, leucopenia, despigmentação da pele, fadiga, hemorragia, trombocitopenia, neutropenia, distúrbios neurais periféricos e mielopatia (PACHECO, CORTÉS & DURÁN, 2014; MARTÍN-MASOT *et al.*, 2019; MONTORO-HUGUET, BELLOC & CAJAL, 2021). Cabe elucidar que a carência de cobre pode se originar de ingestão excessiva de zinco, pois ambos competem pelo mesmo sítio de absorção, nutrição por via parenteral por tempo prolongado e condições mal absorptivas, como a doença celíaca, a qual é o foco desta revisão (MONTORO-HUGUET, BELLOC & CAJAL, 2021).



Consoante com BERTO e colaboradores, não podemos rastrear a anemia megaloblástica apenas pelo volume corpuscular médio, pois os pacientes podem apresentar mais de um tipo de anemia, logo a ocorrência de anemias microcítica e macrocítica no mesmo paciente pode mascarar o volume aumentado das hemácias, dificultando o diagnóstico. Desta forma, em casos de anemia em pacientes celíacos deve-se realizar a busca das etiologias mais frequentes deste sintoma, portanto, todos os índices hematimétricos devem ser avaliados a fim de garantir um diagnóstico de anemia mais preciso, para se estabelecer um bom prognóstico e tratamento adequado (BERTO *et al.*, 2021).

### 3.2.3 Anemia por infecção por *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa causadora de infecção e sua relação com a doença celíaca é controversa, pois há divergências na literatura acerca dessa temática. ROSTAMI-NEJAD e colaboradores realizaram uma busca na literatura e identificaram uma prevalência de 42% de pacientes celíacos que apresentavam infecção por HP, dos quais 47% manifestavam anemia por deficiência de ferro (ROSTAMI-NEJAD *et al.*, 2015). Em contrapartida, um estudo realizado em 2020, o qual buscou avaliar a frequência de infecção por *H. pylori* em biópsias gástricas de celíacos e seus fatores epidemiológicos e características clínicas associadas, averiguou uma baixa prevalência (18%) de infecção por essa bactéria em celíacos de 0 a 18 anos (COUCHONAL, CORRALES & GARCETE, 2020). O diagnóstico da infecção por esta bactéria é realizado por meio de endoscopia, teste respiratório, pesquisa do *H. pylori* em amostra fecal ou detecção de anticorpos IgG e o sintoma de anemia é investigado a partir dos testes sorológicos comuns que avaliam o volume e a quantidade de hemoglobina dos eritrócitos (PEREIRA, 2017; GONÇALVES, 2018).

As intercorrências clínicas mais frequentes decorrentes da infecção por *H. pylori* consistem em gastrite crônica e úlceras gástricas, as quais podem produzir erosões e, por conseguinte, sangramento, possibilitando o surgimento de anemia na doença celíaca. Contudo, outros mecanismos de ação dessa bactéria também podem estar envolvidos, como a indução do aumento da expressão de hepcidina, proteína responsável por regular os níveis de ferro no organismo humano, ou a neutralização do pH estomacal. Quando há elevação da concentração da hepcidina e diminuição da absorção de ferro, levando a um déficit do mesmo.

Além do mais, para resistir ao pH ácido do estômago, onde se aloja, a *H. pylori* libera a enzima urease, a fim de hidrolisar a uréia em bicarbonato de amônia, neutralizando o pH estomacal. Em decorrência desse aumento do pH, o suco gástrico tem sua ação alterada, sendo assim ocorre a conversão do ferro de sua forma férrica para a ferrosa, acarretando na diminuição da absorção desse mineral, gerando anemia (PEREIRA, 2017).

Por fim, como a *Helicobacter pylori* possui diversos mecanismos que são possíveis indutores da anemia, se pacientes celíacos estiverem infectados por esta bactéria podem desenvolver a anemia decorrente desta infecção e confundi-la com a deficiência de micronutrientes de origem dietética. Portanto, como os mecanismos de indução da anemia derivada da infecção de *Helicobacter Pylori* é multifatorial e esta pode levar à resistência ao tratamento com ferro por via oral, comum em alguns casos de anemia ferropriva, por afetar a absorção de ferro e de vitamina B12, devido às alterações causadas na integridade e funcionalidade do epitélio, os casos em que esta bactéria é rastreada em celíacos, como o fator determinante da anemia, a erradicação da infecção é essencial para que os outros tratamentos, como a suplementação de micronutrientes, sejam eficazes (PEREIRA, 2017; TEIXEIRA, *et al.*, 2019).

### 3.3 INTERVENÇÃO DIETÉTICA COM EXCLUSÃO DO GLÚTEN

As manifestações da doença celíaca são desencadeadas após a ingestão de glúten e proteínas associadas, logo a adoção permanente de uma dieta livre de glúten (DLG) que satisfaça as necessidades nutricionais do indivíduo é o tratamento mais eficaz para esta enteropatia e seus benefícios são perceptíveis algumas semanas após o início da dieta (SANTOS & RIBEIRO, 2019; MARTÍN-MASOT *et al.*, 2019). A exclusão total do glúten proporciona a melhora da absorção dos micronutrientes relacionados à anemia (ferro, vitamina B12, ácido fólico e cobre), como mostrado em um estudo conduzido em crianças, onde foi verificada a remissão dos sintomas gastrointestinais e extra gastrointestinais associados à doença celíaca, ao serem submetidas à dieta isenta de glúten, quando comparados com adultos (NARDECCHIA *et al.*, 2019).

A transgressão da dieta pode ocorrer devido à dificuldade de adesão, pois há alguns fatores limitantes como a dificuldade de acesso a produtos isentos de glúten ou seu alto valor

de mercado, a rotulação inadequada de produtos, a alteração da rotina e de convívios sociais, a exemplo de idas a restaurantes e festas, além de dificuldade na mudança de hábitos de familiares (SANTOS & RIBEIRO, 2019). Como exposto no estudo de LEINONEN e colaboradores, onde 107 indivíduos dos 231 que responderam ao questionário, ou seja 46% reportaram restrições sociais ocasionadas pela DLG, dos quais 72% responderam que isso ocorre prioritariamente quando vão à restaurantes, seguido por viagens (38%) e visitas ao círculo de amizade (30%) (LEINONEN *et al.*, 2019). Dados que se assemelham a uma pesquisa de 2017, na qual celíacos responderam ter receio de: ir a restaurantes (73,3%), poder confraternizar com parentes e amigos (58,2%), realizar preparações sem glúten (63,1%), realizar a leitura de rótulos (76,2%) e planejar férias (60,4%) (VIEIRA, 2017). Portanto, os estes indivíduos podem estar propensos a negligenciar a tratamento dietético, gerando interferências no curso da doença, a exemplo da reincidência de sintomas e aumento de efeitos lesivos à saúde até a mortalidade, entretanto, de acordo com VIEIRA, a maioria dos indivíduos relatou ter pouca ou nenhuma dificuldade em seguir a dieta livre de glúten (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; VIEIRA, 2017; SANTOS & RIBEIRO, 2019).

Além da exclusão das fontes alimentares do antígeno desencadeador da resposta imunológica, é imprescindível que os indivíduos portadores dessa enfermidade tenham atenção a restrição de qualquer contato com resíduos de glúten (WGO, 2016; CAMPOS *et al.*, 2018). Portanto, devem ser criteriosos quanto à leitura de rótulos de produtos e compra em estabelecimentos em vista da possibilidade de contaminação cruzada, pois os alimentos sem adição das proteínas desencadeadoras dessa enteropatia podem ser contaminados pelo glúten proveniente de outros alimentos ao longo da cadeia de produção, desde sua colheita até sua preparação, como é o caso da aveia. Principalmente porque as empresas nem sempre são submetidas a análises laboratoriais para averiguar a segurança de ingestão por celíacos (teor de inferior a 20mg/Kg ou ppm por porção de alimento), além da deficiência de indicação da presença de glúten nos rótulos dos produtos (DE AGUIAR, 2020). MARSILIO e colaboradores afirmam que a dificuldade de leitura de rótulos e o consumo de alimentos fora do lar são dificultadores das relações psicossociais e que a DLG pode ocasionar angústia com relação ao ato de comer, sendo assim a terapia com acompanhamento psicológico tem

potencial de auxiliar na aderência a dieta livre de glúten, diminuindo as chances de haver transgressão à dieta com regressão de sintomas como a anemia (MARSILIO *et al.*, 2020).

O Brasil desde 2003 possui legislações que tratam sobre a indicação da presença de glúten em alimentos. Segundo a lei nº 10.674, de 16 de maio de 2003 é obrigatória a presença das informações “Contém glúten” ou “Não contém glúten” de acordo com a composição de cada produto (BRASIL, 2006). E mais recentemente foi publicada a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 02 de julho de 2015, a qual dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares, e obriga que os alimentos que contenham trigo, centeio, cevada, aveia e suas estirpes hibridizadas ou derivados sinalizem em suas embalagens “Alérgicos, contém glúten” ou “Alérgicos, pode conter glúten”, este último expressa a possibilidade de contaminação cruzada no produto (BRASIL, 2015). Contudo, mesmo com as legislações vigentes, produtores muitas vezes não realizam a rotulagem corretamente, ocasionando o risco para um consumo que pode levar a reações imunológicas.

Em seu estudo, MAHADEV e colaboradores descreveram que indivíduos celíacos que manifestavam anemia ferropriva tiveram seus níveis de ferritina aumentados e se recuperaram da ADF sem suplementação de ferro, portanto é um indício de que a DLG é eficaz em restabelecer os níveis de micronutrientes (MAHADEV, 2018). Portanto um diagnóstico tardio pode prejudicar a adesão à dieta livre de glúten, como relatado em um estudo, no qual 93,8% dos indivíduos foram diagnosticados com a doença celíaca após 2 anos de convívio com os sintomas da mesma sem realizar nenhum tratamento (VILARINHO *et al.*, 2019).

Em síntese pacientes celíacos com anemia devem sempre seguir uma dieta isenta de glúten para prevenir danos à mucosa intestinal, ocasionados pela resposta imunológica exacerbada, e as demais manifestações desta enteropatia que possam levar à dificuldade de absorção dos micronutrientes como ferro, cobalamina, folato e cobre. E devem se atentar à contaminação cruzada, realizando a leitura dos rótulos e evitando consumir os alimentos que possam ter entrado em contato com o glúten. Porém, a anemia pode persistir mesmo com a aderência à dieta isenta de glúten, portanto a utilização de intervenções complementares pode ser um fator de interesse para a melhora dos sintomas dessa enteropatia, as quais são: a

suplementação de probióticos, suplementação e fortificação de alimentos com micronutrientes, como ferro, vitamina B12, ácido fólico e cobre, bem como a erradicação do *Helicobacter pylori* nos raros casos de anemia desenvolvida a partir dessa infecção. Deste modo a necessidade da utilização desses tratamentos adicionais deve ser avaliada a cada caso (FREEMAN, 2015; NARDECCHIA *et al.*, 2019; MARASCO *et al.*, 2020).

### 3.4 TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

#### 3.4.1 Suplementação de probióticos e prebióticos

A homeostase da população de microrganismos que compõem a microbiota pode ser alterada na doença celíaca, pois a inflamação decorrente desta enteropatia e a expressão dos genes HLA DQ ocasionam disbiose, com expressiva diminuição da população de *Bifidobacterium*, e influenciam na regulação da imunidade (CRISTOFORI *et al.*, 2018; RIBEIRO, 2018; AKOBENG *et al.*, 2020). Logo, a ingestão de probióticos, organismos vivos, pode promover efeitos benéficos à saúde do hospedeiro portador de doença celíaca, pois têm potencial para restaurar e regular a microbiota intestinal, a partir da inibição do crescimento de microrganismos patogênicos, por bloquear sua adesão à mucosa intestinal, da síntese de substâncias que sinalizam esses patógenos, e da regulação da imunidade, reduzindo sua ação exacerbada contra o epitélio e induzindo a correta diferenciação das células T reguladoras, além de sua atuação na hidrólise dos peptídeos imunogênicos de glúten e competição com os patógenos pelos prebióticos, os quais equivalem aos substratos utilizados pelos microrganismos hospedeiros para seu desenvolvimento no organismo, sendo alguns exemplos de prebióticos alimentos in natura, como frutas e hortaliças (CHIBBAR & DIELEMAN, 2019; PECORA *et al.*, 2020). Os probióticos também são capazes de induzir o aumento da expressão de zônulas oclusivas, intensificando a ação das *tigh junctions* acarretando na diminuição da permeabilidade da membrana dos enterócitos, dificultando a entrada de peptídeos de glúten (PECORA *et al.*, 2020).

As principais cepas de bactérias utilizadas como probióticos são *Bifidobacterium sp.* e *Lactobacillus sp.*, os quais demonstram um potencial restaurador da microbiota intestinal e hidrolisador dos peptídeos imunogênicos de prolaminas, apresentando-se como inibidores da inflamação resultante da resposta imunológica acentuada desta enfermidade relacionada à

ingestão de glúten (MARASCO *et al.*, 2020). Segundo QUAGLIARIELLO e colaboradores o gênero das Bifidobactérias é conhecido por suas ações de promoção da saúde, estímulo da imunidade e modulação do tecido linfático associado a mucosa. Em sua obra identificaram que o manejo de *Bifidobacterium Breve* na forma de probiótico não aumentou consideravelmente as concentrações dessa cepa no organismo de crianças de 1 a 19 anos, porém estimulou o aumento da proliferação de *Firmicutes*, restaurando a relação *Firmicutes/Bacteroidetes* (QUAGLIARIELLO *et al.*, 2016).

Neste contexto, a suplementação com probióticos estimula o crescimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, os quais sendo administrados em paralelo ao consumo de prebióticos podem ser vantajosos para a remissão de sintomas da doença celíaca (MARASCO *et al.*, 2020). Em conclusão, a utilização de probióticos e prebióticos ou simbióticos (compostos elaborados a partir da mistura destes microrganismos benéficos e seus substratos) pode ser considerada um tratamento complementar para anemia desenvolvida por portadores de doença celíaca, quando a mesma se relaciona à má absorção oriunda de alterações na mucosa intestinal, pois eles auxiliam na remissão da inflamação, permitindo um aumento da absorção dos micronutrientes, como ferro, cobalamina, ácido fólico e cobre. Entretanto, apesar de serem benéficos, nem todos os indivíduos respondem da mesma maneira as cepas mais utilizadas, pois a composição da microbiota é única. Deste modo, deve-se ter cautela ao suplementar pré e probióticos e consultar um médico e nutricionista antes para estes profissionais avaliarem e indicarem quais as cepas mais indicadas a cada caso.

#### 3.4.2 Suplementação de micronutrientes

Ao detectar o tipo de anemia é indicado que seja realizada a suplementação do micronutriente de interesse para melhorar o prognóstico do paciente de acordo com a apresentação clínica do mesmo. O padrão ouro de tratamento por meio de suplementação na anemia ferropriva é o uso de sulfato ferroso (SF), pois ele é melhor absorvido que o ferro elementar (DUTRA & FIGUEIREDO, 2019; TALARICO, GIANCOTTI & MAZZA, 2021). A administração desse sulfato pode ser por via oral quando a absorção intestinal está em condições apropriadas e o paciente se encontra com anemia leve, ou por via intravenosa quando é necessária uma reposição mais rápida em razão de uma depleção mais intensa ou se a reposição de forma oral não for eficaz devido à absorção prejudicada. Na administração via

oral de SF a dosagem deve ser cuidadosamente ajustada, sendo indicado de 100 a 200 mg por dia e seu consumo associado a fontes de vitamina C, pois é tem sua absorção aumentada em meios ácidos, e deve ser administrado em horários diferentes das grandes refeições, pois alguns nutrientes podem prejudicar sua biodisponibilidade (JIMENEZ, DABSCH & GASCHÉ, 2015; DUTRA & FIGUEIREDO, 2019).

A aderência ao tratamento com suplementação de SF em ambas as vias, oral ou intravenosa, pode ser prejudicada devido a manifestação de efeitos adversos, como dor abdominal, edema, diarreia ou constipação (JIMENEZ, DABSCH & GASCHÉ, 2015). Em seu estudo, SCRICCILO e colaboradores investigaram a diferença entre a intervenção com dieta isenta de glúten, o consumo elevado de alimentos fontes de ferro e a suplementação com Sulfato Ferroso, resultando em aumento da frequência de diarreia após o início a intervenção com SF (SCRICCILO *et al.*, 2020). Nesses casos de intolerância após a ingestão do suplemento, pode haver a necessidade de alterar a dose do mesmo, os horários de administração ou o composto de ferro (DUTRA & FIGUEIREDO, 2019). De acordo com o consenso sobre anemia ferropriva de 2019 da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) a adesão ao tratamento com sais ferrosos varia de 35 a 55%, sendo significativamente baixa, em decorrência dos efeitos adversos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Além das dificuldades na tolerância ao tratamento com sulfato ferroso, dependendo do grau de comprometimento da mucosa intestinal este procedimento pode não ser suficiente para eliminar a anemia (TALARICO, GIANCOTTI & MAZZA, 2021). Nesses casos pode-se utilizar suplementação com *Feralgine*, que consiste em uma preparação a base *Ferrous bisglycinate chelate*, na qual o alginato de sódio é adicionado na proporção de 1/1 e depois é submetida a secagem por meio de pulverização. De acordo com o trabalho de GIANCOTTI e colaboradores, a *Feralgine* possui maior tolerância e boa biodisponibilidade, quando comparada ao SF, sendo igualmente absorvida em pacientes não celíacos e celíacos, mesmo quando a doença celíaca é evidente (GIANCOTTI *et al.*, 2019). Neste contexto, TALARICO e colaboradores avaliaram uma mulher de 22 anos que possuía anemia microcítica não responsiva ao tratamento com sulfato ferroso (60 mg/dia). A mesma foi diagnosticada com doença celíaca durante os testes e tratada com a DLG juntamente com a administração de 30mg/dia de *Feralgine*. A paciente expressou um bom prognóstico em alguns dias após o

início da intervenção e foi observada uma recuperação total do quadro de anemia após 3 meses (TALARICO, GIANCOTTI & MINIERO, 2021).

A suplementação com ferro sucrossomial, também está disponível para tratar a anemia por deficiência de ferro. O ferro sucrossomial compreende uma preparação com pirofosfato férrico envolto por uma membrana de fosfolípidos que protege o ferro do pH ácido do estômago, aumentando sua permeabilidade, além de possuir boa absorção gastrointestinal e biodisponibilidade. Este ferro pode ser absorvido através do epitélio intestinal sem necessidade de ser transportado pelo DMT1 (transportador de ferro da rota usual de absorção do ferro) e induz a diminuição dos efeitos adversos e da instabilidade desse mineral no trato gastrointestinal (TGI) (ELLI *et al.*, 2018). Outros suplementos existentes para o tratamento da anemia ferropriva são os sais férricos e aminoquelatos, como ferro polimaltosado, ferro aminoquelado e ferro carbonila. A absorção destes compostos é mais lenta que a do SF e suas biodisponibilidades não são modificadas por outros nutrientes, sendo possível sua ingestão próxima ao almoço e jantar e produzem efeitos adversos com menos frequência. Os sais férricos e o ferro aminoquelato possuem ação semelhante ao sulfato ferroso, porém com menor teor de repercussões negativas. Contudo, o carbonila expressa maior percentual, 98%, de ferro elementar, possui alta biodisponibilidade, eficácia comprovada e implica em menores chances de desenvolvimento de reações adversas do que os sais férricos e o ferro aminoquelado. Todavia, esses compostos necessitam de um tempo maior de tratamento e, diferentemente do SF que é ofertado pelo governo, estes geram custos ao paciente (SBP, 2018).

A suplementação com vitamina B12, folato e, em casos mais raros, cobre é indicada no tratamento para os casos de anemia megaloblástica. A terapêutica empregada na anemia relacionada a cobalamina pode ser por via oral, dependente de fator intrínseco, ou por via parenteral. Segundo DUTRA & FIGUEIREDO há disponíveis no mercado formulações com 5.000mcg (para via oral) ou 15.000mcg de cianocobalamina, além de ampolas com 1.000 mcg ou 5.000mcg dessa vitamina (DUTRA & FIGUEIREDO, 2019). Em pacientes que apresentam repercussões neurológicas em decorrência da deficiência de vitamina B12 é indicado o uso da suplementação por via intramuscular administrada em dias alternados, sendo a duração do tratamento em torno de 1 a 3 semanas ou de acordo com o quadro e



prognóstico do paciente. Entretanto, quando não há presença dos sintomas neurológicos, a administração pode ser 3 vezes por semana com duração de 2 semanas. Em casos de deficiência do Fator Intrínseco, a terapia deve necessariamente ser por via intravenosa, devido à indispensabilidade desta substância para a absorção da cobalamina (DUTRA & FIGUEIREDO, 2019).

Tendo em vista o caráter mal absorptivo da doença celíaca, a reposição terapêutica empregada na anemia relacionada a baixas concentrações de ácido fólico é realizada com a oferta de dosagens entre 5 e 15mg/dia dessa vitamina do complexo B, por 4 meses em conjunto com a eliminação prévia do causador da deficiência de folato (BERGAMASCHI, DI SABATINO & CORAZZA, 2018; GONÇALVES, 2018). Em pacientes cuja inflamação decorrente da doença celíaca esteja comprometendo o jejuno e o duodeno é indicado o uso da via parenteral (BERGAMASCHI, DI SABATINO & CORAZZA, 2018). Porém, tendo em vista que a suplementação de folato pode mascarar a anemia por deficiência de cobalamina e agravar os efeitos neurológicos ocasionados por ela, é imprescindível que haja o correto diagnóstico do tipo da anemia megaloblástica antes que se inicie a suplementação, para evitar possíveis complicações (DUTRA & FIGUEIREDO, 2019).

Como é uma causa rara de anemia macrocítica, não há muitos estudos sobre a suplementação de cobre como tratamento para estes pacientes, todavia de acordo com o relato de caso de SEGUNDO e colaboradores, ministrar uma reposição via oral de cobre quelato na dosagem de 10 mg por dia pode normalizar a concentração sérica deste mineral, com consequente resolução dos sintomas neurológicos, em média dentro de 1 a 2 meses de intervenção (SEGUNDO *et al.*, 2021). O estudo de KHERA e colaboradores indicou que a suplementação com tabletes 3,34 mg de sulfato de cobre ministrado duas vezes ao dia em conjunto com uma dieta rica em cobre por 2 meses resultou em aumento da concentração plasmática de hemoglobina (KHERA, SHARMA & SINGH, 2016).

O diagnóstico do tipo de anemia deve ser realizado com respaldo nos exames sanguíneos rotineiros de anemia, e em casos em que seja identificada a anemia, mas que não haja indicativo explícito de sua origem, deve-se investigar mais a fundo a concentração dos micronutrientes como ferro, cianocobalamina, ácido fólico e cobre, para que possa prosseguir com a suplementação do micronutriente de interesse para o cada caso de anemia, para se obter

a melhora dos sintomas. Se for realizada a suplementação e não obtiver melhora dos sintomas, deve-se investigar com mais cautela o estado nutricional e clínico do paciente, para descobrir a melhor dose e confirmar se não há outros impedimentos à resolução dos sintomas, como a infecção por *Helicobacter pylori*.

### 3.4.3 Aumento da Ingestão de Fontes Alimentares e Fortificação de Alimentos

O consumo de micronutrientes é essencial para uma vida saudável, entretanto, de acordo com a literatura, a ingestão alimentar de celíacos reflete escolhas alimentares desbalanceadas quanto ao perfil nutricional, indicado por relatos de dietas restritas em micronutrientes como ferro, ácido fólico e cianocobalamina. Como demonstrado no estudo de NESTARES e colaboradores, crianças celíacas tendem a apresentar uma ingestão diminuída de ferro e folato, o que pode se relacionar ao perfil dos alimentos ingeridos, como o baixo consumo de alimentos fonte desses micronutrientes ou de alimentos fortificados (NESTARES *et al.*, 2020).

A fortificação profilática é um procedimento comum no cotidiano do brasileiro desde 2004 pelo Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF), criado pelo governo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), assim, este programa favorece o tratamento e a prevenção da anemia na população brasileira, com a suplementação de ferro e a fortificação de alimentos, como as farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, de modo profilático, além da promoção da alimentação adequada e saudável, estimulando o aumento do consumo de fontes dietéticas naturais de ferro (BRASIL, 2013). Posteriormente, foi atualizada pela publicação da RDC nº 150, de 13 de abril de 2017, a qual obriga a fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro (4 mg/ 100 g de farinha) e ácido fólico (140 mcg/ 100 g de farinha) (Figura 5), também recomenda o uso de sulfato ferroso, sulfato ferroso encapsulado, fumarato ferroso ou fumarato ferroso encapsulado para realizar o acréscimo do ferro nos alimentos (BRASIL, 2017).



Figura 5. Quantidades de ferro e ácido fólico empregadas na fortificação de farinhas de trigo e milho, com a finalidade de prevenção da anemia. As ilustrações para a montagem da imagem foram extraídas da plataforma Canva. Fonte: a autora.

À vista que os alimentos que serão os veículos para a fortificação devem, idealmente, ser os mais consumidos pela maioria dos habitantes do país, a utilização de arroz como veículo de fortificação poderia proporcionar um grande impacto no controle da anemia, pois este cereal é largamente consumido ao redor do mundo e é base da alimentação no território brasileiro, junto ao feijão, além de que tanto celíacos quanto indivíduos sem esta doença autoimune podem consumi-lo. Contudo, o processo de lavagem do arroz torna difícil sua utilização como veículo neste caso, pois este processo acarreta em perda da substância ministrada para fortificação, através da lixiviação. Neste cenário, o uso de farinha de arroz, e/ou de outras farinhas sem glúten, como féculas de batata e mandioca, as quais não são contempladas pelo PNSF, como veículos de fortificação pode ser interessante para os celíacos, à vista de que estes indivíduos acabam não se beneficiando totalmente deste procedimento quando empregado nas farinhas de trigo e milho, pois consomem apenas a de milho (LUCIA, NOVAES & SANT'ANA, 2012; BRASIL, 2013).

A fortificação de alimentos é economicamente viável, flexível e possui boa aceitação a nível social com abrangência expressiva da população, enquadrando melhorias do estado nutricional da população de países em desenvolvimento, como o Brasil, assim a aplicação desse procedimento a outras farinhas e alimentos livres de glúten deve ser cogitada para

cobrir de modo mais eficaz a população celíaca, dinamizando a oferta e distribuição de alimentos fortificados com ferro e ácido fólico, a fim de minimizar a ocorrência de anemia nestes indivíduos. Nesta conjuntura, a educação alimentar e nutricional também é uma pauta que deve ser abordada no tratamento da anemia, sendo imprescindível o estímulo da inclusão de alimentos fonte dos micronutrientes relacionados à anemia, na dieta, como os alimentos fonte de ferro, vitamina B12, ácido fólico e cobre. Todavia, a situação socioeconômica e os hábitos alimentares dos pacientes devem ser considerados, como nos casos de pacientes celíacos veganos ou vegetarianos estritos, os quais não irão consumir as fontes de cobalamina, por serem de origem animal, sendo assim o acompanhamento com nutricionista também deve ser incentivado (LUCIA, NOVAES & SANT'ANA, 2012; BRASIL, 2013). Além disso, é importante indicar o consumo de alimentos ricos em vitamina C (acerola, laranja e limão) e vitamina A (frutas como mamão e manga e hortaliças como a cenoura) a fim de aumentar a biodisponibilidade do ferro, nos casos de anemia ferropriva (BRASIL, 2013). Deste modo, surge a importância da atuação de profissionais nutricionistas na disseminação de informações de qualidade a respeito da alimentação adequada para celíacos.

#### 3.4.4 Erradicação de *Helicobacter pylori*

De acordo com as diretrizes da *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) e da *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) o tratamento mais indicado para a infecção por *Helicobacter pylori* é a terapia com a combinação de inibidores de bomba de prótons (IBP), amoxicilina e claritromicina ou *midazole* ou *bismuth salts amoxicillin imidazole* ou terapia sequencial, durante 10 a 14 dias. Que corroboram com a recomendação do *American College of Gastroenterology* (ACG), o qual sinaliza que o tratamento para a infecção por *H. pylori* deve se basear na combinação de dois a três antibióticos com os inibidores de bomba de prótons, devendo ser administrados com duração entre três e quatorze dias (HERSHKO & CAMASCHELLA, 2014; WGO, 2016; BEN TOV *et al.*, 2019).

Além disso, a utilização de probióticos como os *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium* podem auxiliar a diminuir os efeitos adversos decorrentes do tratamento da infecção de *Helicobacter pylori*, além de haver estudos que sustentam a ideia de que estes probióticos também podem atuar inibindo o crescimento desta bactéria (WGO, 2016). A confirmação de

sua erradicação deve ser feita de 4 a 8 semanas após o tratamento, por meio de testes não invasivos como os imunoenaios enzimáticos (EIA) e a suplementação com o mineral crítico de cada tipo de anemia deve ser iniciado após esta confirmação (BEN TOV *et al.*, 2019).

#### 4 CONCLUSÃO

A anemia é um sintoma prevalente dentre os portadores de doença celíaca e pode ser a única manifestação desta enteropatia, podendo guiar o seu diagnóstico. Os malefícios causados pela anemia somados aos outros possíveis sintomas da DC prejudicam o estado nutricional, físico e mental dos indivíduos afetados. Deste modo o diagnóstico da anemia, a investigação de sua etiologia e seu tratamento são importantes para a obtenção de melhora do prognóstico e da qualidade de vida de celíacos. Além disso, a dieta livre de glúten deve ser o foco central para o tratamento da anemia em portadores de doença celíaca, pois a retirada da prolamina antigênica repercute em remissão dos sintomas e melhora do quadro absorptivo e, conseqüentemente, na restauração dos níveis de ferro, vitamina B12, folato e cobre. Entretanto, nos casos em que o quadro inflamatório já está muito avançado ou em que a restrição dietética não é suficiente para o restabelecimento das concentrações desses micronutrientes, as estratégias de suplementação de micronutrientes críticos, probióticos e prebióticos, bem como a inserção de alimentos fonte de ferro, vitamina B12, folato e cobre podem ser exploradas como tratamentos complementares, a fim de estimular a melhora do prognóstico destes pacientes com DC que manifestam anemia. Estes tratamentos auxiliam a diminuir a inflamação, restaurando a integralidade e a funcionalidade dos enterócitos, e previnem o surgimento de complicações clínicas, como deficiências neurológicas.

Ademais, nos casos em que a anemia em celíacos está relacionada à infecção por *H. pylori*, esta infecção deve ser tratada para posteriormente ser realizada a reposição da vitamina ou mineral que está com os níveis abaixo da normalidade, visto que esta bactéria prejudica a absorção de micronutrientes. A fortificação de alimentos sem glúten também pode auxiliar na prevenção da anemia, por aumentar a ingestão dos micronutrientes, porém está sujeita aos interesses governamentais. Deste modo, ações de educação alimentar e nutricional voltadas para os pacientes celíacos e seus amigos e familiares também devem ser incluídas nos atendimentos a estes indivíduos e disseminadas para a população, com a finalidade de aumentar a adesão e evitar transgressões à dieta, além de melhorar a relação dos celíacos com

seus hábitos alimentares e a aceitação, por parte dos familiares e amigos, das condições de vida e rotina desses pacientes.

Em conclusão, a anemia na doença celíaca é estudada há muitos anos e os estudos têm apresentado avanços no entendimento desta patologia, bem como o surgimento de tratamentos alternativos. Nos últimos anos aumentou-se o número de estudos investigando a prevalência de anemia em celíacos e o porquê de ela ser difícil de ser diagnosticada nestes indivíduos. Destaca-se a importância do acompanhamento médico e nutricional a fim de monitorar o estado geral de saúde destes pacientes, bem como a adesão aos tratamentos a fim de melhorar seu quadro clínico e seu bem estar físico, mental e social.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKOBENG, A. K. et al. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. **European Journal of Nutrition**, Berlim, v. 59, p. 3369–90, jul 2020.
- AL-TOMA, A. *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. **United European Gastroenterology Journal**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 583–613, abr 2019.
- ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 dez 2002.
- AVILA, J. D.; LACOMIS, D. Proximal limb weakness in a patient with celiac disease: copper deficiency, gluten sensitivity, or both as the underlying cause?. **Case Reports in Neurological Medicine**, Londres, v. 2016, nov 2016, 4 p.
- BAGHBANIAN, M. et al. The prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia in center and south area of Iran. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 52, n.4, p. 278–82, dez 2015.
- BALABAN, D. V. et al. Hematologic manifestations in celiac disease: a practical review. **Medicina**, Kaunas, v. 55, n. 7, jul 2019, 8 p.
- BEN TOV, A. et al. A survey of primary-care pediatricians regarding the management of Helicobacter pylori infection and celiac disease. **Israel Journal of Health Policy Research**, Israel, v. 8, n. 1, dez 2019, 6 p.
- BERGAMASCHI, G.; DI SABATINO, A.; CORAZZA, G. R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 182, n. 3, p. 319–29, mai 2018.
- BERRY, N. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Chandigarh, v. 2, n. 5, p. 196–200, ago 2018.
- BERTO, C. *et al.* Manifestações clínicas e laboratoriais dos pacientes com deficiência de vitamina B 12 acompanhados em hospital terciário do Rio de Janeiro. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, Rio de Janeiro, v. 43, p. 9–10, 2021.
- BHARADWAJ, M. et al. A prospective study of catch-up growth among Indian children with celiac disease. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [S. l.], v. 9, n. 12, p. 5909–15, dez 2020.
- BHAVIKA, Y. M. Hematological profile of children with celiac disease at diagnosis. **International Journal of Health and Clinical Research**, Amsterdã, v. 4, n. 6, p. 102-103, mar 2021.

BOBBIO F. O.; BOBBIO, P. A. Capítulo 6 - Massas. In: \_\_\_\_. Introdução à química de alimentos. São Paulo: **Editora Varela**, 2001. 143 p. p. 93-101.

BRASIL. Lei nº 10.674, de 16 de maio de 2003. Obriga a que os produtos alimentícios comercializados informem sobre a presença de glúten, como medida preventiva e de controle da doença celíaca. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 mai 2003.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 02 de julho de 2015. Dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jul 2015.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 150, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 abr 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa nacional de suplementação de ferro: manual de condutas gerais. 1ª edição, Distrito Federal, 2013. Disponível em: < [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_suplementacao\\_ferro\\_condutas\\_gerais.df](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.df) > Acesso em 28 de dezembro de 2021.

CALIM, A. et al. Evaluation of in-patients with iron deficiency anemia in terms of etiology. **The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital**, Istanbul, v. 54, n. 4, p. 428–32, dez 2020.

CAMPOS, C. G. P. et al. Doença celíaca e o conhecimento dos profissionais de saúde da atenção primária. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, Curitiba, v. 1, n. 2, p. 54–62, dez 2018.

CARDOSO, L. T. et al. Doença celíaca e a utilização de novos alimentos sem glúten. Porto Alegre: **Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2021. 84 p., v. 1.

CECÍLIO, L. A.; BONATTO, M. W. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 183–5, dez 2015.

CHEY, W. D. et al. ACG Clinical Guideline: treatment of helicobacter pylori infection. **Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, Bethesda, v. 112, n. 2, p. 212–39, jan 2017.

CHIBBAR, R.; DIELEMAN, L. A. The gut microbiota in celiac disease and probiotics. **Nutrients**, Basiléia, v. 11, n. 10, out 2019, 18 p.

CIANTELLI, G. L. et al. Novos aspectos diagnósticos da doença celíaca. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 14, n. 2, p. 47–50, jun 2012.

CORTESÃO, C. R. Doença celíaca e comorbidades: uma perspectiva fisiopatológica. Coimbra, 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018.

COUCHONAL, E.; CORRALES, B.; GARCETE, L. *Helicobacter pylori* en niños con enfermedad celíaca. **Hallazgos Epidemiológicos y Clínicos**, Assunção, v. 47, n. 3, p. 139–44, dez 2020.



CRISTOFORI, F. et al. Probiotics in celiac disease. **Nutrients**, Basileia, v. 10, n. 12, nov 2018, 13 p.

DA COSTA, M.S. Prevalência dos alelos de risco do complexo HLA DQ2 e DQ8 em celíacos no sul do Brasil. Pelotas, 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2018.

DE AGUIAR, A. L. F. Políticas públicas e segurança de alimentos para indivíduos com doença celíaca. Brasília, 2020. 53 f. Tese (Mestrado em Nutrição) - Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília. 2020.

DUTRA, V. F.; FIGUEIREDO, M. S. Anemias carenciais. **Atualidades Médicas**, [S. l.], v. 3, p. 39-47, jun 2019.

ELLI, L. et al. Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: a prospective study. **Nutrients**, Basileia, v. 10, n. 3, 2018, 9 p.

EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION (ESPGHAN). New guidelines for the diagnosis of pediatric coeliac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition**, [S. l.], 2020.

FRANCAVILLA, R. et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 117–25, fev 2019.

FREEMAN, H. J. Iron deficiency anemia in celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 21, n. 31, p. 9233-38, ago 2015.

GUANDALINI, S. Historical perspective of celiac disease. In: FASANO, A.; TRONCONE, R.; BRANSKI, D. *Frontiers in celiac disease*. Karger, 2008. v. 12. p 1-11.

GIANCOTTI, L. et al. Feralgine a new approach for iron deficiency anemia in celiac patients. **Nutrients**, Basileia, v. 11, n. 4, abr 2019, 6 p.

GONÇALVES, M. T. P. Mecanismos, diagnóstico laboratorial e tratamento da anemia macrocítica. Almada, 2018. 75 f. Tese (Mestrado em Análises Clínicas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2018.

GOUVEIA, P. F. D. Construção e avaliação de instrumento de verificação de condições e procedimentos relacionados à produção de alimentos isentos de glúten para indivíduos com doença celíaca. Brasília, 2018. 93 f. Tese (Doutorado em Nutrição) - Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília. 2018.

HARIZ, A.; BHATTACHARYA, P. T. Megaloblastic anemia. **StatPearls**, [S. l.], out 2021.

HERROD, P. J. J.; LUND, J. N. Random duodenal biopsy to exclude coeliac disease as a cause of anaemia is not cost-effective and should be replaced with universally performed pre-endoscopy serology in patients on a suspected cancer pathway. **Techniques in Coloproctology**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 121–4, fev 2018.

HERSHKO, C.; CAMASCHELLA, C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. **Blood**, [S. l.], v. 123, n. 3, p. 326-33, nov 2014.

HUSBY, S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S. l.] 2012, v. 54, n. 1, p. 136-60. Disponível em: < [https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European\\_Society\\_for\\_Pediatric\\_Gastroenterology.28.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology.28.aspx) >. Acesso em: 13 dez. 2021.

JIMENEZ, K.; DABSCH, S. K.; GASCHÉ, C. Management of Iron Deficiency Anemia. **Gastroenterology & Hepatology**, New York, v. 11, n. 4, p. 241–50, abr 2015.

KHERA, D.; SHARMA, B.; SINGH, K. Copper deficiency as a cause of neutropenia in a case of coeliac disease. **British Medical Journal Case Reports**, Jodhpur, set 2016.

KO, W. C. et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 159, n. 3, p. 1085-94, set 2020.

LASA, J. S. et al. La anemia ferropénica como presentación de enfermedad celíaca subclínica en una población argentina. **Revista de Gastroenterología de México**, [S. l.], v. 82, n. 3, p. 270-3, mai 2017.

LEINONEN, H. et al. Daily life restrictions are common and associated with health concerns and dietary challenges in adult celiac disease patients diagnosed in childhood. **Nutrients**, Basileia, v. 11, n. 8, ago 2019, 10 p.

LLANOS, O. et al. Enfermedad celíaca: Estudio descriptivo en la clínica anglo americana. **Revista de Gastroenterología del Perú**, Perú, v. 32, n. 2, p. 134-40, jun 2012.

LUCIA, C. M. D.; NOVAES, J. F.; SANT'ANA, H. M. P. Os desafios da fortificação de alimentos. **Biblioteca Digital de Periódicos da Universidade Federal do Paraná**, Curitiba, v. 30, n. 2, p. 197-208, dez 2012.

LUDVIGSSON, J. F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. **British Society of Gastroenterology**, [S. l.], v. 63, n. 8, p. 1210-28, ago 2014.

MAHADEV, S. et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia – a Systematic Review with Meta-analysis. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 155, n. 2, p. 374–82, abr 2018.

MAMAN, M. J. C. Anemia ferropriva. In: RICCI, V. H. P.; MAMAN, M. J. C. Guia prático de hematologia. Criciúma: Unesc, 2019. p. 11–25. Disponível em: < <http://repositorio.unesc.net/handle/1/7457> >. Acesso em: 12 dez. 2021.

MARASCO, G. et al. Probiotics, prebiotics and other dietary supplements for gut microbiota modulation in celiac disease patients. **Nutrients**, Basileia, v. 12, n. 9, set 2020, 17 p.

MARSÍLIO, I. et al. Quality-of-Life Evaluation in Coeliac Patients on a Gluten-Free Diet. **Nutrients**, Basileia, v. 12, n. 10, out 2020, 10 p.

- MARTINELLO, F.; ROMAN, C. F.; SOUZA, P. A. de. Effects of probiotic intake of intestinal bifidobacteria of celiac patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 85-90, jun 2017.
- MARTÍN-MASOT, R. et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. **Nutrients**, Basileia, v. 11, n. 11, out 2019, 15 p.
- MENEGARDO, C. S. et al. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, out 2020, 8 p.
- MONTEIRO, M. D. et al.; DE ASSIS, B. Anemia megaloblástica: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, Teresina, v. 11, p. 934-63, 2019.
- MONTORO-HUGUET, M. A. et al. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n. 10, set 2021, 31 p.
- MONTORO-HUGUET, M. A.; BELLOC, B.; DOMÍNGUEZ-CAJAL, M. Small and large intestine (I): Malabsorption of nutrients. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n. 4, abr 2021, 36 p.
- MORAES, L. F. S. et al. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. **American Society of Microbiology Journals**, Washington, v. 27, n. 3, p. 482-9, jul 2014.
- NARDECCHIA S. et al. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 7, mar 2019.
- NESTARES, T. et al. Is a gluten-free diet enough to maintain correct micronutrients status in young patients with celiac disease? **Nutrients**, Basileia, v. 12, n. 3, mar 2020, 10 p.
- PECORA, F. et al. Gut microbiota in celiac disease: Is there any role for probiotics? **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 11, p. 1-8, mai 2020.
- PACHECO, G. G.; CORTÉS, E. C. & DURÁN, C. C. Deficiencia de micronutrientes y enfermedad celíaca en pediatría. **Archivos Argentinos de Pediatría**, [S. l.], v. 112, n. 5, p. 457-63, jul 2014.
- PEREIRA, L. P. M. O papel da *Helicobacter pylori* na anemia ferropénica. Lisboa, 2018. 27f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. Lisboa, 2018.
- QUAGLIARIELLO, A. et al. Effect of *bifidobacterium breve* on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: A pilot study. **Nutrients**, Basileia, v. 8, n. 10, out 2016, 16 p.
- QUEIROZ, M. R.; SIMIONI, P. U.; UGRINOVICH, L. A. A doença celíaca: bases imunológicas e genéticas da intolerância ao glúten. **Ciência & Inovação**, [S. l.], v. 5, n. 1, jun 2020. Disponível em: <  
[http://faculadadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia\\_Inovacao/article/view/468](http://faculadadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/468)>. Acesso em: 10 dez. 2021.

- REPO, M. et al. Iron transporter protein expressions in children with celiac disease. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n. 3, fev 2021, 8 p.
- RIBEIRO, E. M. S. F. Novos avanços no desenvolvimento de terapias não dietéticas para a doença celíaca. Covilhã, 2018. 53 f. Tese (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2018.
- ROCHA, S.; GANDOLFI, L.; SANTOS, J.E. Os impactos psicossociais gerados pelo diagnóstico e tratamento da doença celíaca. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 66-72, fev 2016.
- RODRIGUES, A.S.M. A Doença Celíaca: etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento. Porto, 2013. 61 f. Tese (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
- SILVA, C. S. F. Frequência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 associados com a doença celíaca em portadores de doenças autoimunes da tireoide. Pelotas, 2019. 87 f. Tese (Mestrado em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.
- ROSTAMI-NEJAD, M. et al. *H. pylori* associated with iron deficiency anemia even in celiac disease patients; strongly evidence based but weakly reflected in practice. **Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 178-82, jul 2015.
- RUBIO-TAPIA, A. et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. **American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v. 108, n. 5, p. 656-76, mai 2013.
- SANTANA, J. D. et al. Anemia megaloblástica em idosos: Uma revisão de literatura. Pernambuco, 2016. 11 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina - Campus Saúde - Faculdade Integrada de Pernambuco, Pernambuco, 2016.
- SANTOS, A. S. dos; RIBEIRO, C. S. G. Percepções de doentes celíacos sobre as consequências clínicas e sociais de um possível diagnóstico tardio na doença celíaca. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, Rio de Janeiro, v. 14, p. 1-17, mar 2019.
- SAPONE, A. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. **Biomedical Central Medical Educaion**, [S. l.], v. 10, n. 1, fev 2012, 13 p.
- SCRICCILOLO, A. et al. Efficacy of a high-iron dietary intervention in women with celiac disease and iron deficiency without anemia: A clinical trial. **Nutrients**, Basileia, v. 12, n. 7, jul 2020, 8 p.
- SEGUNDO, N. et al. Causa rara de anemia macrocítica e neutropenia: um relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [S. l.], v. 43, p. S3-S4, 2021.
- SELLESKI, N. et al. Prevalence of celiac disease predisposing genotypes, including HLA-DQ2.2 variant, in Brazilian children. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 55, n. 1, nov 2017.

SETAVAND, Z.; EKRAMZADEH, M.; HONAR, N. Evaluation of malnutrition status and clinical indications in children with celiac disease: a cross-sectional study. **Biomedical Central Medical Education**, [S. l.], v. 21, n. 1, mar 2021, 8 p.

SHAHRIARI, M. et al. Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 78–81, mar 2018.

SILVA, C. S. F. Frequência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 associados com a doença celíaca em portadores de doenças autoimunes da tireoide. Pelotas, 2019. 87 f. Tese (Mestrado em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

SINGH, P. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Bethesda, v. 16, n. 6, p. 823-36, jun 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! **Departamento de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia**, [S. l.], v. 2, jun 2018.

STEFANELLI, G. *et al.* Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. **Nutrients**, Basileia, v. 12, jul 2020, 19 p.

TALARICO, V.; GIANCOTTI, L.; MINIERO, R.; et al. Iron deficiency anemia refractory to conventional therapy but responsive to feralgine; in a young woman with celiac disease. **International Medical Case Reports Journal**, [S. l.], v. 14, p. 89-93, fev 2021.

TALARICO, V.; GIANCOTTI, L.; MAZZA, G. A.; et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n. 5, mai 2021, 11 p.

TEIXEIRA, A. C. *et al.* Doença celíaca, gastrite atrófica autoimune e *Helicobacter pylori* na anemia refratária ao ferro oral. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 197-202, jul 2019.

URBASZEK, K. et al. TMRSS6rs855791 Polymorphism Status in Children with Celiac Disease and Anemia. **Nutrients**, Basileia, v. 13, n.8, ago 2021.

VIEIRA, I. W. Dieta sem glúten, condições de saúde e qualidade de vida de indivíduos com doença celíaca. Accepted: 2017-09-20, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9713>> Acesso em: 10 dez 2021.

VILARINHO et al. Terapia nutricional na doença celíaca: fatores associados à adesão de crianças e adolescentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], v. 31, out 2019, 7p. Disponível em <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1168>>. Acesso em: 25 nov 2021.

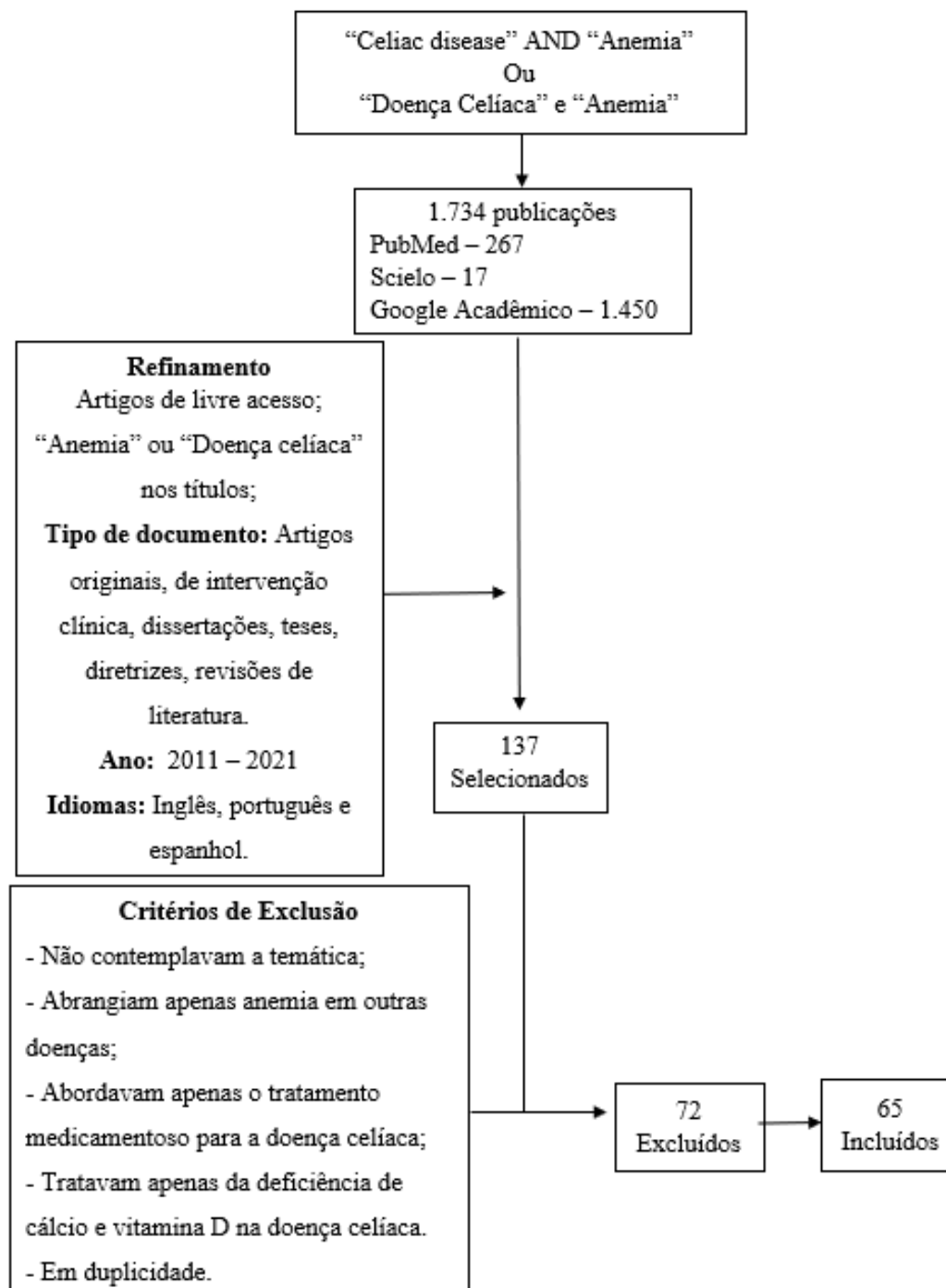
WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION (WGO). World gastroenterology organisation global guidelines: doença celíaca. 2016. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/celiac-disease/celiac-disease-portuguese>>. Acesso em: 08 jan 2022.

WIERDSMA, N. J. *et al.* Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. **Nutrients**, Basileia, v. 5, n. 10, p. 3975–92, set 2013.

YOOSUF S. & MAKHARIA, G. K. Evolving therapy for celiac disease. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 7, mai 2019.

ZANELLA, I. *et al.* Iron absorption in celiac disease and nutraceutical effect of 7-Hydroxymatairesinol: Mini-review. **Molecules**, [S. l.], v. 25, n. 9, abr 2020, 18 p.

## ANEXO



Fluxograma de seleção dos artigos incluídos neste trabalho.