

# Sensibilidade não-celíaca ao glúten

## *Non-Celiac Gluten Sensitivity*

Daniel de Sá Freire Boarim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica Lapinha Spa Médico, Lapa, PR, Brazil

Int J Nutrol 2018;11:71–79.

Address for correspondence Daniel de Sá Freire Boarim, MD, Clínica Lapinha Spa Médico, mail box 111, Lapa, PR, Brazil, CEP 83750-000 (e-mail: boarim@gmail.com).

### Resumo

Entre as reações adversas a alimentos, os distúrbios relacionados ao glúten vêm atualmente ganhando cada vez mais espaço nas publicações científicas e não científicas. Estes distúrbios são divididos em três entidades: doença celíaca (DC), alergia ao trigo (AT) e sensibilidade não-celíaca ao glúten ou ao trigo (SNCG/T), considerando que este cereal vem sendo associado mais frequentemente às manifestações, discutindo-se ainda se não seria o real componente alimentar desencadeante. A DC é uma enteropatia autoimune, enquanto a AT é uma reação de hipersensibilidade, mediada ou não mediada pela imunoglobulina E (IgE). A SNCG/T é uma entidade emergente, de fisiopatologia ainda discutida, que vários pesquisadores propõem como diagnóstico de exclusão em relação à AT e à DC. A SNCG/T vem despertando grande celeuma popular e polêmica nos meios médicos. A presente revisão tem por objetivo abordar a SNCG/T, procurando elencar elementos de distinção dos outros dois distúrbios retrocitados discutindo aspectos como características clínicas, diagnóstico diferencial, fisiopatologia e tratamento. Em muitos trabalhos, salienta-se a possibilidade de sobreposição ou de confusão diagnóstica com outras doenças funcionais gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável (SII) e oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs, na sigla em inglês). Concluímos que a SNCG/T, embora constitua uma entidade clínica reconhecida por um número expressivo de pesquisadores, ainda é objeto de amplo questionamento quanto à sua caracterização, ao seu diagnóstico e à sua fisiopatologia. Isto posto, considerando sua elevada prevalência estimada e as repercussões populares, indubitavelmente trata-se de assunto digno de estudos mais aprofundados e bem conduzidos.

### Palavras-chave

- ▶ sensibilidade não celíaca ao glúten
- ▶ sensibilidade ao glúten
- ▶ sensibilidade ao trigo
- ▶ doenças relacionadas ao glúten
- ▶ dieta isenta de glúten
- ▶ glúten
- ▶ trigo

### Abstract

#### Keywords

- ▶ non-celiac gluten sensitivity
- ▶ sensitivity to gluten
- ▶ sensitivity to wheat
- ▶ gluten-related diseases
- ▶ gluten-free diet
- ▶ gluten
- ▶ wheat

Among adverse food reactions, gluten-related disorders are now gaining more and more space in scientific and non-scientific publications. These disorders are divided into three entities: celiac disease (CD), wheat allergy (WA), and non-celiac sensitivity to gluten or wheat (NCGS), considering that this cereal is associated more frequently with the manifestations, and since it is also discussed whether or not this grain would be the real triggering food component. Celiac disease is an autoimmune enteropathy, whereas WA is a hypersensitive reaction, mediated or not mediated by immunoglobulin E (IgE). Non-celiac sensitivity to gluten or wheat is an emerging entity of pathophysiology still under discussion, which several researchers propose as a diagnosis of exclusion in relation to CD and WA, and it has aroused great popular excitement and controversy in medical circles. The present review aims to approach NCGS, seeking to distinguish elements of the other

two disorders, such as clinical characteristics, differential diagnosis, pathophysiology, and treatment. In many studies, the possibility of overlapping or of diagnostic confusion with other functional gastrointestinal diseases, such as irritable bowel syndrome (IBS) and fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs), is highlighted. We conclude that NCGS, although it is a clinical entity recognized by a significant number of researchers, is still widely questioned regarding its characterization, diagnosis and pathophysiology. This, given the high prevalence estimated and the popular repercussions, is undoubtedly a subject worthy of further and well-conducted studies.

## Introdução

Os cereais, particularmente o trigo, constituem a base calórica da alimentação humana desde tempos imemoriais. Mais contemporaneamente, a evolução da gastronomia levou à produção de um sem-número de alimentos ricos em glúten, dadas suas propriedades viscoelásticas, organolépticas e culinárias.<sup>1,2</sup>

A intolerância ao glúten surgiu entre as populações que desenvolveram uma arte culinária baseada no trigo e em seus derivados.<sup>3</sup> Entre as patologias relacionadas ao trigo, a doença celíaca (DC) é a mais conhecida e bem caracterizada como uma enteropatia autoimune e inflamatória crônica, a qual se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos, levando à má absorção de nutrientes.<sup>2,3</sup> A alergia ao trigo (AT) está igualmente bem estabelecida, tratando-se de uma reação de hipersensibilidade, mediada ou não mediada pela imunoglobulina E (IgE).<sup>4</sup>

Recentemente, vem emergindo outra condição relacionada ao glúten, que envolve grande apelo popular, geralmente denominada *sensibilidade não-celiaca ao glúten*,<sup>5-7</sup> denominação criticada por Jericho et al., que a consideram imprópria, dado que o envolvimento do glúten carece de evidência, ao contrário do trigo. Além disso, o papel imunológico sugerido pelo termo “sensibilidade” ainda é, segundo eles, infundado.<sup>8</sup> Há também divergência entre outros autores acerca da melhor denominação, razão pela qual optamos por empregar na presente revisão a determinação sensibilidade não-celiaca ao glúten/trigo (SNCG/T).<sup>3,9-13</sup>

Esta entidade é definida como uma variedade de manifestações relacionadas à ingestão de trigo em pacientes em quem a DC e a AT foram excluídas. Por hora, portanto, trata-se de um diagnóstico de exclusão.<sup>7,11</sup>

A dieta sem glúten é a principal estratégia nutroterápica para as três entidades: DC, AT e SNCG/T, e não apenas a primeira e a segunda, como classicamente se sabia. A existência desta terceira condição relacionada ao glúten e/ou ao trigo, e o modo de abordá-la, vem sendo objeto de discussão nos últimos anos.<sup>7,14,15</sup>

As doenças relacionadas ao glúten apresentam frequência elevada, estimando-se o acometimento de > 10% da população, o que torna a familiaridade com este tema absolutamente mandatória para generalistas e especialistas. Mas cabe salientar que a frequência da SNCG/T, especificamente, é ainda pouco conhecida.<sup>3,7,14,16,17</sup>

Remanesce falta de alinhamento e clareza, nas publicações que consultamos, quanto à magnitude da contribuição

de cada cereal contendo glúten, separadamente, na etiologia e nas manifestações da SNCG/T, havendo, porém, clara tendência a se destacar o papel do trigo.<sup>8</sup>

## História

As desordens alimentares relacionadas ao glúten são muito antigas. A DC teria surgido há cerca de 2 mil anos. Gasbarrini et al. citam o “caso de Cosa,” no qual o exame do esqueleto de uma jovem do primeiro século D. C. revelou danos típicos da doença celíaca e a presença de HLA-DQ2.<sup>18</sup>

Até recentemente, apenas a DC exibia relação bem estabelecida com a ingestão de glúten, sendo a única condição tratável com dieta isenta de glúten. Mais contemporaneamente, vêm emergindo novas correlações do glúten—mais especificamente do trigo—com uma série de manifestações patológicas, igualmente tratáveis com a referida dieta.<sup>5-7,19</sup> A SNCG/T aparece pela primeira vez na literatura científica em 1978, quando a revista *Lancet* descreve uma paciente com queixa de diarreia e dor abdominal que, sem qualquer alteração na biópsia duodenal, melhora seus sintomas com uma dieta isenta de glúten, os quais ressurgem sob provocação.<sup>20</sup>

Na década de 80, descreve-se um grupo de mulheres adultas, sem DC nem AT, que melhoravam com a isenção do glúten na dieta e pioravam sob provocação.<sup>21</sup>

Em 2011, foi realizada uma reunião de especialistas em Londres com o objetivo de elaborar um consenso sobre as doenças relacionadas ao glúten.<sup>16</sup> Desde então, não poucos estudos vêm sendo publicados com o objetivo de avaliar os marcadores fenotípicos, genotípicos e imunes dessa nova condição, a SNCG/T.<sup>3</sup>

## O glúten

Em pouco mais de uma década, observamos a alimentação sem glúten emergir da obscuridade para um modismo de proporções globais. A “dieta sem glúten” ganhou popularidade crescente como “dieta saudável” e até “dieta emagrecedora,” movimentando um mercado de bilhões de dólares. O tema das desordens relacionadas ao glúten que não a DC e a AT, dada a grande celeuma popular,<sup>16,22-25</sup> gerou a princípio ceticismo entre médicos e especialistas.

Em relação à afirmação popular de tratar-se de “dieta emagrecedora,” Soares et al. sugerem efeitos benéficos da dieta sem glúten na obesidade, por diminuir a resistência insulínica e a inflamação.<sup>26</sup>

O glúten é a principal proteína de armazenamento do grão de trigo, constituindo uma mistura complexa de centenas de proteínas relacionadas, mas distintas, sendo as principais a gliadina e a glutenina.<sup>2,27</sup>

Já no final da década de 1950, Frazer et al. haviam demonstrado que o glúten é um composto proteico de difícil caracterização, conceito que se mantém até nossos dias. Em particular, foi difícil caracterizar componentes da fração solúvel em água.<sup>3,28</sup>

Proteínas de armazenamento semelhantes à do trigo são coletivamente referidas como “glúten,” e existem também no centeio (secalina), na cevada (hordeína) e na aveia (avenina).<sup>27</sup> A presença do glúten na aveia, porém, é questionada por outros autores, como veremos a seguir. A ingestão diária média de glúten em uma dieta ocidental é de 5 a 20 g/dia. As proteínas do grupo do glúten distinguem-se por diferentes componentes, tamanhos, variabilidade genotípica, condições de crescimento e processos tecnológicos. O glúten é estável ao calor e apresenta propriedades desde longa data úteis na panificação e no processamento alimentar para melhorar a textura, a retenção de umidade e o sabor.<sup>27</sup>

A gliadina contém sequências peptídicas altamente resistentes à digestão proteolítica gástrica, pancreática e intestinal no trato gastrointestinal, induzindo à inflamação e à ativação de basófilos da mucosa intestinal na DC, mas não na SNCG/T.<sup>29</sup>

Os seres humanos não dispõem de enzimas capazes de hidrolisar o glúten completamente. As peptidases intestinais são capazes de desdobrá-lo a peptídeos contendo de 30 a 40 aminoácidos, potencialmente antigênicos, que podem translocar a barreira epitelial, onde podem ser apresentados e reconhecidos por células do sistema imunológico, com eventual desencadeamento de alergia (AT) ou de reação adversa do tipo autoimune (DC).<sup>3,14</sup>

## A aveia contém glúten?

Um grande número de evidências científicas acumuladas ao longo de mais de 15 anos demonstrou que a aveia pode ser segura para a grande maioria dos pacientes com DC.<sup>30</sup> As regulações europeias incluem a aveia entre os alimentos isentos de glúten.<sup>31</sup> A aveia não está relacionada com grãos contendo glúten, como trigo, cevada e centeio, segundo resumo publicado no site da Universidade de Chicago, que afirma que este cereal não contém glúten, mas sim proteínas chamadas aveninas, não tóxicas e toleradas pela maioria dos celiacos.<sup>32</sup>

Não obstante, há controvérsia na literatura sobre a presença de glúten na aveia e seu papel na fisiopatologia das doenças relacionadas ao glúten. Alguns artigos consultados incluem a aveia entre as fontes de glúten.<sup>27,33,34</sup> Apesar disso, a reação à avenina seria de maior tolerabilidade.<sup>32</sup> Trabalhos científicos recentes que tratam das doenças relacionadas ao glúten—especialmente a DC—e a Celiac Disease Foundation não incluem aveia entre os alimentos proscritos.<sup>35,36</sup> O risco, porém, de se consumir aveia, se dá pela contaminação por outros grãos, segundo vários autores,<sup>37–40</sup> o que ajuda a explicar a hesitação em liberar a ingestão de aveia para

pacientes com DC.<sup>41</sup> Por outro lado, outros pesquisadores advertem que alguns cultivares de aveia podem exibir imunogenicidade relevante na patogênese da DC.<sup>42–46</sup> Segundo Maglio,<sup>44</sup> as variedades *genziana* e *potenza* de aveia não exibem, in vitro, atividade relacionadas à patogênese da DC. Giménez<sup>43</sup> ressalta que a cromatografia líquida de alta resolução de fase reversa é uma técnica útil para estabelecer o grau de toxicidade das variedades de aveia para os pacientes celiacos. Trata-se, portanto, de tema ainda controverso na literatura.<sup>31,33,40,44,47,48</sup>

Quanto à SNCG/T, é incomum a referência à aveia, mas há assinalada ênfase no glúten do trigo como o principal, e talvez único, fator alimentar por trás desta condição.<sup>11,49</sup>

## Prevalência

Uma porcentagem significativa da população geral relata problemas causados por ingestão de trigo e/ou de glúten, mesmo tendo sido devidamente excluídos os diagnósticos de DC e de AT.<sup>14,50–54</sup> Estes pacientes relatam sintomas gastrintestinais e não intestinais, e apresentam melhora dos sintomas ao excluírem o glúten da dieta, sendo diagnosticados como portadores de SNCG/T.<sup>53,55</sup>

Acredita-se que a SNCG/T é a condição mais comum dos transtornos relacionados ao glúten, não havendo, contudo, ainda números razoavelmente confiáveis de prevalência, embora se presuma que venham crescendo.<sup>19,23,54–58</sup> Estima-se que sua prevalência pode ser até seis vezes maior do que a da DC.<sup>17</sup> A SNCG/T parece acometer mais mulheres jovens, atingindo frequência máxima na quarta década de vida, com uma relação de 5,4 mulheres para cada 1 homem, e com uma estimativa de prevalência ainda muito variável, de 0,63 a 6% da população,<sup>14</sup> havendo estimativas de maior acometimento.<sup>57,59</sup> Nos Estados Unidos, em um centro de investigação de DC, encontrou-se uma prevalência de 6% para SNCG/T entre 5.896 pacientes avaliados.<sup>16</sup> Em pacientes com idades > 16 anos com síndrome do intestino irritável (SII), a frequência de SNCG/T variou entre 15 e 40%.<sup>58,60</sup>

## Fatores etiológicos

Na equação etiológica da SNCG/T, são frequentemente citados a dieta, a microbiota e fatores genéticos, como em outras doenças intestinais disfuncionais, sendo, entretanto, o papel e o peso de cada componente ainda objeto de dúvida.<sup>61,62</sup>

Quanto à possível etiologia genética, há poucas publicações. Os genes *HLA-DQ2/DQ8* da DC estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com SNCG/T, uma prevalência entre 30 e 40% maior que na população geral, mas menor do que entre celiacos.<sup>16,63</sup>

O microbioma do intestino delgado vem sendo associado à DC e à SNCG/T, mas faltam estudos que confirmem a relação de causa e efeito.<sup>12,61,64,65</sup>

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da SNCG/T ainda não está clara, embora haja inclinação para propor-se um estado de ativação imune

sistêmica em conjunto com um epitélio intestinal comprometido.<sup>49</sup>

Elli et al. propõem uma combinação de fatores como a estimulação do sistema imune inato, os efeitos citotóxicos diretos do glúten e, provavelmente, a sinergia com outras moléculas de trigo. Não obstante, o assunto é considerado um “enigma complicado”.<sup>58</sup>

Os efeitos citotóxicos poderiam ser explicados pelos inibidores da alfa-amilase/tripsina do trigo, os quais poderiam ser o gatilho para a resposta imune inata, promovendo a liberação de citocinas por monócitos, macrófagos e células dendríticas.<sup>25,59,66-69</sup>

Segundo Volta et al., possíveis mecanismos fisiopatológicos da SNCG/T incluem ativação imune inata e adaptativa, barreira epitelial intestinal prejudicada e alterações no microbioma intestinal. Estes fatores interligados podem ser explorados por sua relevância clínica como possíveis biomarcadores. A resposta imune sistêmica aos antígenos microbianos e aos do trigo, juntamente com o dano das células intestinais, ocorre em pacientes com SNCG/T.<sup>12</sup>

A exposição intestinal à gliadina eleva a concentração de zonulina e, conseqüentemente, desestrutura junções intercelulares, aumentando a permeabilidade intestinal. Hollon et al. demonstraram que ocorre elevação da permeabilidade intestinal em indivíduos expostos à gliadina, tanto em celíacos quanto em portadores de SNCG/T.<sup>70,71</sup>

Por outro lado, experimentos revelaram que a hidrólise química de peptídeos tóxicos produz soluções que não são tóxicas, mesmo na DC. Isso levou à hipótese de que o defeito bioquímico poderia estar na deficiência de uma peptidase.<sup>3</sup>

Os achados histológicos, como infiltração linfocitária na mucosa, são menos evidentes na SNCG/T, com classificação histológica Marsh situando-se entre 0 e 1, enquanto que a DC exibe classificação histológica Marsh  $\geq 2$ .<sup>57,59</sup> Contudo, Brottveit e colaboradores evidenciaram que pacientes com SNCG/T, após provocação com glúten, apresentaram densidade intraepitelial aumentada de células T CD3+, quando comparados com controles.<sup>72</sup>

Indivíduos com SNCG/T exibiram níveis significativamente elevados de proteína CD14 e de lipopolissacarídeo solúvel (LPS), bem como reatividade dos anticorpos ao LPS bacteriano e à flagelina. Os níveis circulantes de proteína de ligação aos ácidos gordurosos 2 (FABP2), um marcador de danos das células epiteliais intestinais, foram significativamente elevados nos indivíduos afetados. Ao excluir o trigo, indivíduos com SNCG/T apresentaram normalização do FABP2 e dos marcadores de ativação imune.<sup>49</sup> Estes resultados, juntamente com a constatação da presença de linfócitos intraepiteliais e de sinalizações imunológicas, parecem corroborar a hipótese da alteração da imunidade inata na SNCG/T.<sup>16,66,73</sup>

Remanesce, entretanto, a discussão quanto a se seria o glúten ou o trigo o agente fisiopatogênico da SNCG/T. Os autores tendem a destacar o trigo, salientando modificações genéticas recentes, as quais aumentaram sua imunogenicidade, além do teor de carboidratos totais.<sup>25,66</sup>

## Aspectos clínicos da sensibilidade não-celiaca ao glúten ou ao trigo

Os sintomas mais comuns descritos para a SNCG/T são dor abdominal (80%), diarreia crônica (73%), fadiga (33%) e distensão abdominal (26%).<sup>50,74</sup> Entre os sintomas intestinais são também citados, com menor frequência, náuseas e constipação. Note-se a coincidência de sintomas com doenças intestinais disfuncionais, como a SII e a oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs, na sigla em inglês).<sup>61</sup>

O diagnóstico diferencial entre a SNCG/T e a DC é desafiador, mas há mais elementos semiológicos de distinção entre a AT e a SNCG/T.<sup>75</sup>

Entre os sintomas extraintestinais, além da fadiga crônica,<sup>76</sup> mencionam-se déficit de atenção, baixo peso, eczema, cefaleia, visão embaçada, depressão, anemia, parestesias, artralhas, e dor muscular. Nas crianças, as manifestações intestinais são mais frequentes. As deficiências nutricionais na SNCG/T são menos intensas e menos frequentes que na DC, como a de vitamina D e a de ferro, além do baixo peso.<sup>57,59,77</sup>

Geralmente, os sintomas aparecem horas ou mesmo dias após a ingestão de trigo ou glúten, desaparecendo com a supressão e reinstalando-se sob provocação.<sup>59</sup>

Foram postuladas três vias pelas quais os sintomas gastrintestinais aparecem: a ativação imune, a ação direta de certas moléculas bioativas provenientes dos alimentos e a distensão intestinal.<sup>62</sup>

Na **►Tabela 1**, apresentamos um comparativo entre os sintomas descritos na literatura para a DC, a AT e a SNCG/T.

## Sensibilidade não-celiaca ao glúten ou ao trigo; oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis; e síndrome do intestino irritável

A supressão dos sintomas da SNCG/T ao retirar-se o trigo e/ou o glúten pode ser também explicada, pelo menos em parte, pelo fato de que outros fatores além do trigo/glúten são também excluídos, como os FODMAPs, os quais, ao passarem ao cólon, são metabolizados pela microbiota com produção de gás, o que, somado à ação osmótica, que aumenta a água na luz, leva à distensão, à dor e à flatulência.<sup>78,79</sup> Aponta-se a possibilidade de confusão diagnóstica entre SNCG/T e outras entidades, como a FODMAPs e a SII.<sup>80-82</sup>

A DC e a AT são entidades amplamente estudadas, enquanto que a SNCG/T é uma entidade clínica relativamente nova, a qual se acredita estar estreitamente relacionada a outras síndromes disfuncionais gastrintestinais.<sup>83</sup> Há uma semelhança semiológica entre as manifestações da SNCG, da DC e da SII,<sup>25,66,76,80,81</sup> sendo desafiador distinguir estas condições. Sugeriu-se até uma sobreposição destas patologias.<sup>66</sup> Já em 1993, Arranz et al.<sup>84</sup> descreveram que pacientes com SII apresentavam melhora dos sintomas ao adotarem dieta isenta de glúten, mesmo não apresentando DC. Mais tarde, Vázquez-Roque et al. demonstraram melhora dos pacientes de SII com diarreia ao evitarem o glúten,

**Tabela 1** Elementos de caracterização/diferenciação de DC, SNCG/T e AT, adaptado de Ortiz et al.<sup>14</sup>, 2017

	DC	SNCG/T	AT
Prevalência	0,5 a 1% da população	Estima-se que seja 6 vezes maior que a DC <sup>17</sup>	0,5 a 9% em crianças
Patogenia	Autoimune; imunidade adquirida; reação inflamatória gastrointestinal e sistêmica.	Em estudo; resposta imune inata.	Hipersensibilidade do tipo I e IV
Sintomas gastrointestinais mais comuns	Dor abdominal; constipação ou diarreia crônica; distensão abdominal; Vômitos	Dor abdominal; diarreia crônica; distensão abdominal	Vômitos; diarreia logo após ingestão de trigo
Sintomas extraintestinais	Anemia ferropênica refratária à suplementação; fadiga; dermatite herpetiforme; perda de peso; aftas; baixa estatura; puberdade tardia; infertilidade; abortos espontâneos de repetição; elevação das transaminases; cefaleia; ataxia cerebelar; epilepsia idiopática; neuropatia periférica; depressão e ansiedade;	Fadiga; eczema; cefaleia; visão embaçada; depressão; anemia; parestesias; artralgias	
Marcadores sorológicos	Anti-tTG IgA; anti-endomísio IgA; anti-DPG IgG <sup>59</sup>	Anti-gliadina IgA/IgG (AGA) – em estudo <sup>59</sup>	IgE específica ou teste de puntura
Biopsia duodenal	Necessária para confirmação, com observação de atrofia vilositária	Necessária para exclusão da DC <sup>16,61,97</sup>	Não é necessária

Abreviações: anti-DPG, anticorpo anti peptídeo de *gliadina* deaminado; anti-tTG, anticorpo antitransglutaminase; AT, alergia ao trigo; DC, doença celiaca; IgA, imunoglobulina A; IgG, imunoglobulina G; SNCG/T, sensibilidade não-celiaca ao glúten ou ao trigo.

postulando-se que o glúten alteraria as funções de barreira, principalmente em pacientes *HLA DQ2/DQ8* positivos.<sup>85</sup>

É comum que os pacientes de SII apresentem sensibilidade a vários alimentos, incluindo o trigo. Em um estudo populacional no Norte da Europa, a SII foi encontrada em entre 16 e 25% das pessoas, e numa subamostra delas, realizou-se uma provocação com glúten, duplo-cega e placebo-controlada, confirmando-se SNCG/T em 28% dos casos. Portanto, há uma área de interseção entre as duas entidades, na qual os fatores de distinção podem ser nebulosos.<sup>59,79,84,85</sup>

A dieta isenta de glúten vem sendo citada ao lado da dieta baixa em FODMAPs para tratamento da SII, embora falte ainda clareza para esta correlação.<sup>86</sup>

### Sensibilidade não-celiaca ao glúten ou ao trigo e transtornos neuropsiquiátricos

Publicações das últimas décadas vêm sugerindo uma correlação entre doenças relacionadas ao glúten, inclusive a SNCG/T, com esquizofrenia e transtornos do espectro autista.<sup>57,59,87-89</sup>

Em 1997 de Santis<sup>90</sup> relatou um caso de DC aliado a esquizofrenia cujos sintomas melhoravam com uma dieta sem glúten. Um estudo inglês de 2004 encontrou uma frequência 3 vezes maior de esquizofrenia entre celiacos do que a esperada.<sup>91</sup> Uma revisão mais recente, publicada em 2017, realizada por Erguen et al., porém, não confirmou qualquer correlação consistente.<sup>92</sup>

As evidências são apontadas como pobres por vários estudos, embora se saliente que o tema merece melhor avaliação.<sup>17,92-94</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico de SNCG/T ocorre, na maioria das vezes, a partir da suspeita do próprio paciente, sendo, porém, ainda difícil e desafiador, tanto pelo geral desconhecimento da classe médica a respeito desta entidade emergente, quanto pelas dificuldades inerentes ao próprio diagnóstico e aos seus diferenciais.<sup>23,77,95</sup>

Dificulta o diagnóstico a ausência de marcadores eficientes,<sup>95</sup> o que o torna exclusivamente clínico, baseado na dieta



de supressão-provocação, constatando-se melhora com uma dieta isenta de glúten/trigo e a recorrência de sintomas após a reintrodução dos alimentos suspeitos.<sup>9,12,58,96</sup> Sugerem-se 3 semanas de supressão, não havendo, contudo, ainda, um padrão de provocação para a SNCG/T.<sup>57,61</sup> Além disso, recomenda-se excluir a DC e a AT, para o que é preciso recorrer à sorologia para DC, a qual deve ser negativa, e à biópsia duodenal normal;<sup>53,77,97</sup> e para excluir a AT, em caso de dúvida, solicitar teste de punção, IgE específica e teste epicutâneo para o trigo.<sup>51,77</sup> Para facilitar o entendimento do comparativo entre as três entidades relacionadas ao glúten, ver a ►Tabela 1; e para a melhor compreensão do algoritmo diagnóstico, ver ►Fig. 1.

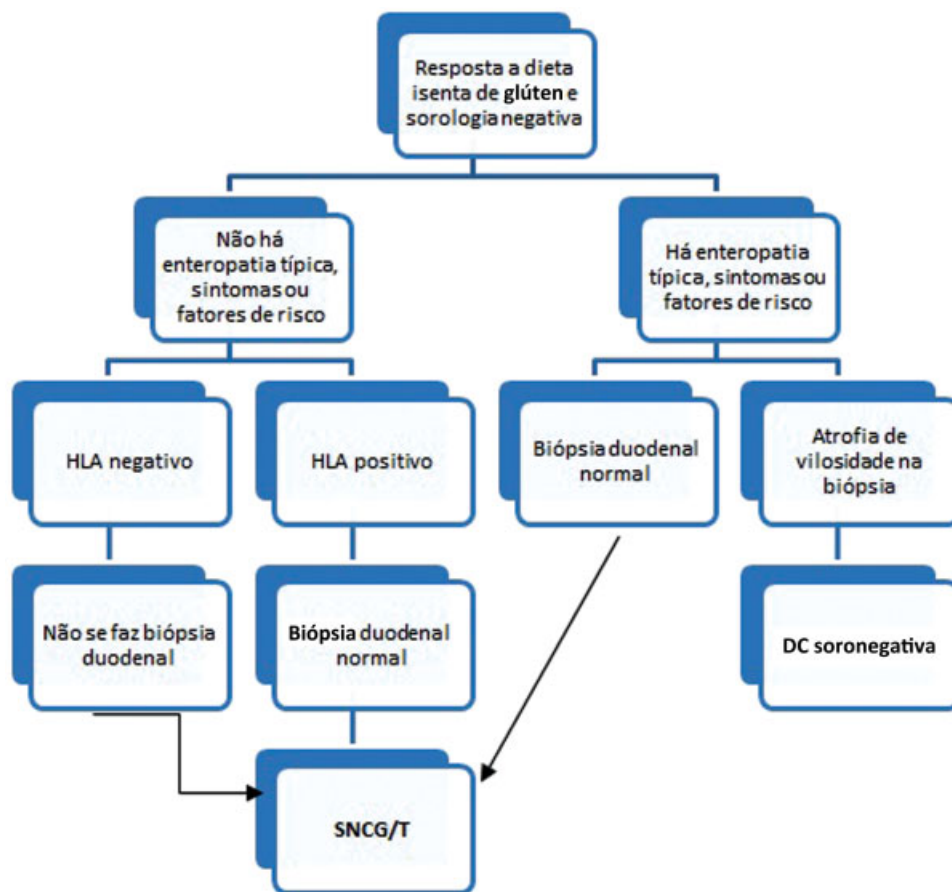
Alguns estudos sugerem, no entanto, uma possível mudança nesse panorama em um futuro próximo. Infantino e Brusca informam, em seus estudos sobre os anticorpos antigliadina, particularmente os da classe imunoglobulina G (IgG), que este marcador é promissor para o diagnóstico da SNCG/T, tendo sido encontrado em 50% dos pacientes.<sup>98,99</sup> Em um pequeno estudo italiano de 15 crianças diagnosticadas com SNCG/T, evidenciou-se a presença de anticorpos antigliadina IgG (AGA) em 66% dos pacientes.<sup>74</sup> Infantino ressalva, porém, que estes marcadores apresentam inespecificidade nada negligenciável, podendo ocorrer na DC (80–90%), em distúrbios hepáticos autoimunes (21,5%), na

doença do tecido conjuntivo (9%), e até mesmo em controles saudáveis (9%).<sup>100</sup> Embora a correlação entre o aparecimento do anticorpo antigliadina com a SNCG/T tenha sido estatisticamente significativa na maioria dos estudos, ela não parece ser um marcador adequadamente forte. Não se descarta a possibilidade de que ela possa contribuir no diagnóstico da SNCG/T, desde que associada à clínica e à negatividade dos anticorpos antitransglutaminase, antiendomísio e IgA péptidos de gliadina antidesamidados.<sup>98,100</sup>

Bucci et al.<sup>29</sup> propõem que a prova *in vitro* de reação à gliadina não deve ser usada no diagnóstico da SNCG/T, ao demonstrarem que, ao contrário da mucosa duodenal de pacientes com DC, após incubação com gliadina, a mucosa de pacientes com SNCG/T não expressaram marcadores de inflamação e seus basófilos não foram ativados pela gliadina.

### Tratamento e Prognóstico

A única abordagem terapêutica proposta até o momento para a SNCG/T é a dieta isenta de glúten, com maior ênfase no trigo, embora não se possa afirmar que tal conduta deva ser de caráter temporário ou permanente, sendo mesmo considerado discutível o real benefício terapêutico desta restrição, já que outros componentes dietéticos do grão, que não o glúten, como inibidores da amilase e da tripsina, assim como



**Fig. 1** Algoritmo para diferenciação entre diagnóstico de sensibilidade não celiaca ao glúten ou ao trigo e doença celiaca soronegativa, Adaptado de Kabbani et al, 2014.<sup>77</sup> Abreviações: DC, doença celiaca; HLA, antígeno leucocitário humano; SNCG/T, sensibilidade não celiaca ao glúten ou ao trigo.

carboidratos fermentáveis, poderiam ser responsabilizados pelos sintomas.<sup>6,24,56</sup> Tampouco se conhece a possibilidade da reintrodução de glúten, e o quanto isso contribuiria, após determinado tempo de abstinência, para o recrudescimento das manifestações, ou seja, pouco se sabe da possibilidade de remissão.<sup>14,58,66</sup>

Por outro lado, segundo Lundin, não se demonstraram malefícios significativos à saúde, além de um grau variável de manifestações clínicas intestinais ou extraintestinais, no caso de o paciente persistir em uma dieta que contenha glúten. Não obstante, conforme a intensidade das manifestações, a qualidade de vida do paciente pode ser mais ou menos impactada.<sup>101</sup>

O prognóstico da SNCG/T é bom e não se conhecem complicações em longo prazo, mesmo não havendo aderência estrita à dieta isenta de glúten.<sup>14</sup>

## Conclusão

A presente revisão aponta para a existência de um universo não desprezível de pacientes nos quais a DC e a AT foram previamente excluídas que associam sintomas gastrointestinais e/ou sistêmicos com a ingestão de glúten, melhora com sua supressão, e reaparecimento dos sintomas sob provocação ou reintrodução do glúten, sendo este quadro clínico denominado SNCG/T. Não obstante, trata-se de tema controverso, cujo diagnóstico é desafiador, pois além das demais entidades relacionadas ao glúten, doenças inflamatórias crônicas, como a SII, e outras intolerâncias, como a FODMAPs, representam fatores de confundimento e/ou de sobreposição. A fisiopatologia da SNCG/T ainda é discutida, o que repercute em incertezas na abordagem terapêutica e diagnóstica. Impõem-se, portanto, mais estudos, tanto para identificar biomarcadores confiáveis no diagnóstico da SNCG/T quanto para melhorar a compreensão dos seus aspectos fisiopatológicos, terapêuticos e prognósticos.

## Referências

- 1 Ribeiro M, Nunes-Miranda JD, Branlard G, Carrillo JM, Rodriguez-Quijano M, Igrejas G. One hundred years of grain omics: identifying the glutes that feed the world. *J Proteome Res* 2013;12(11):4702–4716
- 2 Barro F, Iehisa JC, Giménez MJ, et al. Targeting of prolamins by RNAi in bread wheat: effectiveness of seven silencing-fragment combinations for obtaining lines devoid of coeliac disease epitopes from highly immunogenic gliadins. *Plant Biotechnol J* 2016;14(03):986–996
- 3 Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European Gastroenterol J* 2014;2(04):254–262
- 4 Watkins RD, Zawahir S. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(03):563–576
- 5 [www.gluten.org/resources/getting-started/gluten-sensitivity](http://www.gluten.org/resources/getting-started/gluten-sensitivity), acesso em 29 de outubro de 2017, Raithel, 2016
- 6 Aziz I, Dwivedi K, Sanders DS. From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free? *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(02):120–127
- 7 Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2017;8:621

- 8 Jericho H, Assiri A, Guandalini S. Celiac Disease and Wheat Intolerance Syndrome: A Critical Update and Reappraisal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(01):15–21
- 9 Collyer EM, Kaplan BS. Nonceliac gluten sensitivity: an approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(05):638–643
- 10 Carroccio A, Giambalvo O, Blasca F, Iacobucci R, D'Alcamo A, Mansueto P. Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics. *Nutrients* 2017;9(07):E771
- 11 Potter M, Walker MM, Talley NJ. Non-coeliac gluten or wheat sensitivity: emerging disease or misdiagnosis? *Med J Aust* 2017;207(05):211–215
- 12 Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(01):9–18
- 13 Marchioni Beery RM, Birk JW. Wheat-related disorders reviewed: making a grain of sense. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(06):851–864
- 14 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* 2017;88(03):417–423
- 15 Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodríguez-Martín L, et al. [A review of diseases related to the intake of gluten]. *Nutr Hosp* 2015;31(06):2359–2371
- 16 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13
- 17 Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 2012;83(01):91–102
- 18 Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born?: the Italian case from the archeologic site of Cosa *J Clin Gastroenterol* 2010;44(07):502–503
- 19 Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr* 2014;33(01):39–54
- 20 Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1(8078):1358–1359
- 21 Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79(5 Pt 1):801–806
- 22 Fasano A, Sapone A, Zavallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(06):1195–1204
- 23 Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA* 2017;318(07):647–656
- 24 Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(09):516–526
- 25 Raithel M, Kluger AK, Dietz B, Hetterich U. [Non-allergic gluten sensitivity. A controversial disease - or not yet sufficiently explored?] *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(07):821–826
- 26 Soares FL, de Oliveira Matoso R, Teixeira LG, et al. Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. *J Nutr Biochem* 2013;24(06):1105–1111
- 27 Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(Suppl 1):78–81
- 28 Frazer AC, Fletcher RF, Ross CA, Shaw B, Sammons HG, Schneider R. Gluten-induced enteropathy: the effect of partially digested gluten. *Lancet* 1959;2(7097):252–255
- 29 Bucci C, Zingone F, Russo I, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1294–1299.e1

- 30 Thies F, Masson LF, Boffetta P, Kris-Etherton P. Oats and bowel disease: a systematic literature review. *Br J Nutr* 2014;112 (Suppl 2):S31–S43
- 31 Comino I, Moreno MdeL, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11825–11831
- 32 [www.cureceliacdisease.org/faq/do-oats-contain-gluten](http://www.cureceliacdisease.org/faq/do-oats-contain-gluten) acesso em 22/10/2017
- 33 Benoit L, Masiri J, Del Blanco IA, Meshgi M, Gendel SM, Samadpour M. Assessment of Avenins from Different Oat Varieties Using R5-Based Sandwich ELISA. *J Agric Food Chem* 2017;65(08):1467–1472
- 34 Sharma GM, Rallabhandi P, Williams KM, Pahlavan A. Characterization of Antibodies for Grain-Specific Gluten Detection. *J Food Sci* 2016;81(03):T810–T816
- 35 Rallabhandi P, Sharma GM, Pereira M, Williams KM. Immunological characterization of the gluten fractions and their hydrolysates from wheat, rye and barley. *J Agric Food Chem* 2015;63(06):1825–1832
- 36 [www.gikids.org/files/documents/resources/Gluten-FreeDiet-GuideWeb.Pdf](http://www.gikids.org/files/documents/resources/Gluten-FreeDiet-GuideWeb.Pdf), acesso em outubro de 2017
- 37 Sey MS, Parfitt J, Gregor J. Prospective study of clinical and histological safety of pure and uncontaminated Canadian oats in the management of celiac disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(04):459–464
- 38 Koerner TB, Cléroux C, Poirier C, Cantin I, Alimkulov A, Elamparo H. Gluten contamination in the Canadian commercial oat supply. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2011;28(06):705–710
- 39 Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009;57:235–285
- 40 de Souza MC, Deschênes ME, Laurencelle S, Godet P, Roy CC, Djilali-Saiah I. Pure Oats as Part of the Canadian Gluten-Free Diet in Celiac Disease: The Need to Revisit the Issue. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:1576360
- 41 Fric P, Gabrovska D, Nevorál J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011;69(02):107–115
- 42 Comino I, Real A, de Lorenzo L, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut* 2011;60(07):915–922
- 43 Giménez MJ, Real A, García-Molina MD, Sousa C, Barro F. Characterization of celiac disease related oat proteins: bases for the development of high quality oat varieties suitable for celiac patients. *Sci Rep* 2017;7:42588
- 44 Maglio M, Mazzarella G, Barone MV, et al. Immunogenicity of two oat varieties, in relation to their safety for celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(10):1194–1205
- 45 Richman E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proc Nutr Soc* 2012;71(04):534–537
- 46 Araya M, Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(06):658–665
- 47 Mickowska B, Litwinek D, Gambuś H. Oat raw materials and bakery products - amino acid composition and celiac immunoreactivity. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2016;15(01):89–97
- 48 Real A, Comino I, de Lorenzo L, et al. Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS One* 2012;7(12):e48365
- 49 Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;65(12):1930–1937
- 50 Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):472–476
- 51 Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7(06):4966–4977
- 52 Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(01):43–52
- 53 Krigel A, Lebowl B. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Adv Nutr* 2016;7(06):1105–1110
- 54 Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012;156(04):309–311
- 55 Vazquez-Roque M, Oxentenko AS. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clin Proc* 2015;90(09):1272–1277
- 56 Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(09):807–820
- 57 Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr* 2015;34(02):189–194
- 58 Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21(23):7110–7119
- 59 Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166(04):805–811
- 60 Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2015;7(06):4542–4554
- 61 Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten: Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chil* 2015;143(05):619–626
- 62 Gibson PR. Food intolerance in functional bowel disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):128–131
- 63 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23
- 64 Galipeau HJ, Verdu EF. Gut microbes and adverse food reactions: Focus on gluten related disorders. *Gut Microbes* 2014;5(05):594–605
- 65 Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(07):36
- 66 Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(04):435–440
- 67 Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(03):469–476
- 68 Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Bonfili L, et al. Interfering with the high-affinity interaction between wheat amylase trypsin inhibitor CM3 and toll-like receptor 4: in silico and biosensor-based studies. *Sci Rep* 2017;7(01):13169
- 69 Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology* 2017;152(05):1100–1113.e12
- 70 Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrero A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015;7(03):1565–1576
- 71 Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(04):408–419
- 72 Brotteit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2013;108(05):842–850
- 73 Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;121(06):1329–1338



- 74 Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* 2014;164(03):463–7.e1
- 75 Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(05):563–572
- 76 Ribi C. [Non-celiac wheat sensitivity - growing evidence for a wheat-dependent immune-mediated disease]. *Rev Med Suisse* 2017;13(544-545):16–17
- 77 Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(05):741–746, quiz 747
- 78 Cuomo R, Androzzzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol* 2014;20(27):8837–8845
- 79 Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145(02):320–8.e1, 3
- 80 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J* 2015;14:92
- 81 Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* 2015;7(12):10417–10426
- 82 Mearin F, Montoro M. [Irritable bowel syndrome, celiac disease and gluten]. *Med Clin (Barc)* 2014;143(03):124–129
- 83 Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients* 2016;8(02):84
- 84 Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993;104(05):1263–1272
- 85 Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144(05):903–911.e3
- 86 Dimidi E, Rossi M, Whelan K. Irritable bowel syndrome and diet: where are we in 2018? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(06):456–463
- 87 Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Sharifi N, et al. Celiac disease in patients with chronic psychiatric disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012;5(02):90–93
- 88 Eaton WW, Byrne M, Ewald H, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006;163(03):521–528
- 89 West J, Logan RF, Hubbard RB, Card TR. Risk of schizophrenia in people with coeliac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease: a general population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(01):71–74
- 90 De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997;242(05):421–423
- 91 John M. Celiac disease: Is it a cause of schizophrenia? *BMJ* 2004;328:438–439
- 92 Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr Neurosci* 2017
- 93 Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther* 2013;35(05):578–583
- 94 Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017
- 95 Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol* 2017;23(40):7201–7210
- 96 Diao M, Bao J, Xu Y. [Clinical analysis of gluten-related disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2014;53(11):884–889
- 97 Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85
- 98 Infantino M, Manfredi M, Meacci F, et al. Diagnostic accuracy of anti-gliadin antibodies in Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) patients: A dual statistical approach. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt B):135–141
- 99 Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem* 2015;68:1–55
- 100 Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017;63(01):1–4
- 101 Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity - why worry? *BMC Med* 2014;12:86