EUROPEAN ACADEMIC RESEARCH
Vol. X, Issue 7/ October 2022

Impact Factor: 3.4546 (UIF)
DRJI Value: 5.9 (B+)

ISSN 2286-4822
www.euacademic.org

Case report
HEALTH SCIENCE

Neurogluten e a Inter Relação com a Depressão

GENANNE CHRISTINE SANTANA DIAS
RAFAELA SILVA DE LIMA
ROMULO UMBELINO PIMENTEL LINS
Bacharelandos de Nutrição - Centro Universitário do Norte
UNINORTE | SER Educacional
Manaus, Amazonas, Brasil
MÔNICA MACIEL CARTONILHO
Mestre em Ciência de Alimentos / UFAM,
Servidora da Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas / SUSAM
Manaus, Amazonas, Brasil

Resumo

O estimulo para o desencadeamento de doenças neurológicas que estão ligadas ao glúten ativam reações auto imune levando a inflamação liberando alterações do sistema circulatório e cerebral, que podem resultar na depressão.Esse sintoma está ligado a sensibilidade a ingestão do glúten que ocorre em trocas sanguíneas e uma vez que atravessa a barreira hematoencefálica é confundido a uma proteína do cérebro e células nervosas por conta de tais semelhanças resultando nessa falha. O estudo é resultante de uma revisão bibliográfica nas bases de dados, PubMed, SciELO, Google Acadêmico, CAPES, Frontiers e Thieme E-Journals, com corte temporal de 2015 a 2022 para o neurogluten e a inter relação com a depressão. Os estudos demonstram que condições, como a disbiose, inflamação, carências nutricionais e sensibilidade a proteína presente no glúten, equivalem a mais de 1/3 nos casos de depressão e que em muitos casos há a presença dos alelos HLA-QD2 e HLA-QD8 nos indivíduos portadores desta patologia.Concluí-se que, indivíduos com sensibilidade a proteínas e alelos HLA-QD2 e HLA-QD8, aumentam a chance de estimular o risco.

Palavras-chave: Glúten, Neurogluten, Depressão, Doença Celíaca.

1 INTRODUÇÃO

O glúten é formado pela associação da gliadina e a glutenina, sendo encontrado no trigo, centeio, e cevada, se apresentando como uma proteína que possui a função de dar consistência e elasticidade a preparações diversas,é comumente utilizado em receitas como pães, massas, molhos e biscoitos (MYERS, 2019). Diversos estudos alertam para o consumo do glúten e sua ligação direta com alterações neurais, como o desencadeamento de processos inflamatórios causados por reações autoimunes, nos quais células defensoras reconhecem partículas do glúten como agente invasor, o que ocorre no caso de indivíduos que possuem a sensibilidade a proteína presente no glúten (PEDROSA, et al 2022).

Em 1966, o termo Neurogluten surgiu para caracterizar malefícios da ingestão do glúten aos tecidos nervosos, neste mesmo ano foi realizado um estudo chamado "Neurologic Disorders Associated with Adult Celiac Disease, de publicação da Revista Brain, onde foi feita a associação de pessoas com doença celíaca e distúrbios neurológico. A partir de então abriram-se novas perspectivas à cerca de doenças neurológicas adjacentes às condições ligadas intimamente ao consumo do glúten (BORGES, 2019).

A estimativa de alterações neurológicas relacionadas ao neurogluten em adultos chega a 36% em portadores de Doença Celíaca, sendo mais raras em crianças, acomete os indivíduos antes ou após os sintomas mais frequentes relacionados a sensibilidade ao glúten, dentre as manifestações mais frequentes estão a ataxia do glúten, neuropatia periférica, esclerose múltipla, transtorno do espectro autista (TEA), epilepsia e enxaqueca (RODRIGUEZ, MARTINEZ 2020).

Outro distúrbio associado a alterações neurológicas ligadas ao neurogluten é a depressão, caracterizada pela frequente mudança de humor com maiores tendências a sentimentos de tristeza e apatia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A primeira menção à depressão conhecida foi feita por Hipócrates, pai da medicina, rotulando a mesma como "melancolia" (ou bílis negra), por volta do ano de IV A.C, os primeiros relatos descreviam sintomas como emagrecimento, comportamento melancólico, e tendências suicidas, o que até então era taxado como futilidade, o termo "depressão" propriamente dito surgiu por volta de 1680. Com o decorrer dos anos a ocorrência de indivíduos acometidos pela doença, só tem aumentado, a OMS, 2021, estima que cerca de 300 milhões de indivíduos apresentam quadros depressivos, e o Brasil se encontra com maior índice desta doença na América Latina (MESSERSCHMIDT, 2020; DUNKER, 2021).

As desordens relacionadas ao glúten (DRG) afetam de 1% a 2% da população mundial, com complicações e alto risco de morbimortalidade em curto e longo prazos, no Brasil não há dados epidemiológicos precisos quanto ao percentual de indivíduos com complicações ligadas a ingestão do glúten (PEDROSA, et al, 2022). E neste contexto o presente artigo visa abordar a relação da ingestão de glúten e alterações neurológicas ligadas a ingestão desta proteína, mais precisamente a depressão.

2OBJETIVOS

Este artigo tem como objetivo verificar a relação da ingestão do glúten e os efeitos desta proteína no organismo, mais especificamente, no sistema nervoso e, afim de relacionar com a Nutrição. Além de responder questões acerca do desenvolvimento ou agravo da depressão.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo visa realizar uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico, CAPES, Frontiers e Thieme E-Journals, no período de julho a outubro. Serão incluídos estudo clínicos, não clínicos, randomizados, ou não, estudos epidemiológicos, relatos de casos ou séries e revisões de literatura que descrevam a relação da ingestão do glúten e seus efeitos nos sistemas corporais que forampublicados nos últimos 7 anos, sendo eles nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. Serão excluídas fontes com publicações que ultrapassam a linha de tempo estabelecida, além

de publicações em blogs, quando a mesma não possua autores e comprovações científicas.

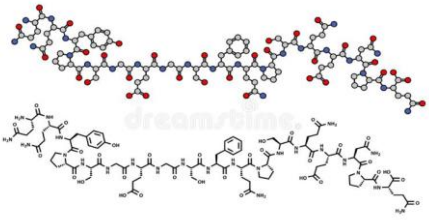
4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Glúten

O glúten nada mais é que uma proteína composta pelos grupos: prolamina, que é solúvel em etanol, e glutenina que é insolúvel,é formado por um complexo de proteína-lipídeo-carboidrato, sendo 75% de proteína, 15% de carboidrato e 6% de lipídio, tem a função de conferir textura a massas e molhos, estando presente através do grupo das glutenina no trigo, aveia, centeio e cevada, já as prolaminas são classificadas em subgrupos: no trigo contendo a gliadina; na aveia a avelína; no centeio a secalina; e na cevada a hordeína. O glúten se mal digerido por indivíduos geneticamente pré-dispostos desencadeia reações autoimunes distintas, partindo deste princípio se dá a Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca (SGNC) e Doença Celíaca (DC) (SULZBACH,BRAIBANTE e STORGATTO, 2015; MYERS, 2019; GALLEAZZI, MELLO e KUHN,2021).

Devido ao fator desencadeante de reações distintas, se fez necessário a adoção de leis, com o propósito de proteger o consumidor da ingestão do glúten sem o consentimento, como as regentes nas leis 8543/1992 e 10.674/2003, que conferem às indústrias alimentícias o dever de informar no rótulo de seus produtos a presença ou ausência da proteína com o terno "contém" ou "não contém" glúten. O codex *Alimentarius* e a comissão que informa a quantidade limítrofe que um celíaco pode ingerir de glúten sendo este de 20 ppm para produtos naturalmente sem glúten e 200 ppm para produtos derivados do mesmo (BENATI,2020).

Figura 01: Estrutura molecular e química da Gliadina, a prolamina desaminada presente no trigo



Fonte: Dreamstime, 2022.

4.2 Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca e Doença Celíaca.

A SGNC trata-se de uma síndrome que se caracteriza por sintomas externos e internos, adjacentes a ingestão de glúten, os indivíduos que contém a síndrome não são afetados por mecanismos autoimunes ou alérgicos. Estes não possuem autoanticorpos característicos da doença e possuem aspecto duodenal íntegro (PEDROSA et al, 2022).

O percentual de indivíduos acometidos pela SGNC se mostra incerto, mas acredita-se que esta condição é mais comum que a DC e a Alergia ao Trigo (AT), acometendo mais indivíduos do sexo feminino, sendo 5,4 mulheres para cada 1 homem (BOARIM, 2019). Seus sintomas variam, como a diarreia, náuseas, distenção e dor abdominais, alterações nos hábitos intestinais, perda de peso, estomatite aftosa, fadiga,

cefaleia, mal estar, mialgia e depressão. Por se tratar de sintomas comuns, torna difícil a procura por seu diagnóstico(PEDROSA et al, 2022).

Diferente dos pacientes que contém SGNC, a DC trata-se de uma condição inflamatória crônica, devido a desordem autoimune e sistêmica que afeta consideravelmente o intestino delgado, em indivíduos pré-dispostos geneticamente, que possuema presença dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, e são expostos a proteína presente no glúten(LOPES, 2018 e CUNHA et al, 2021). Depois de ingerido, o glúten entra em contato com a superfície do intestino delgado, em que as células do sistema imunológico os autoanticorposos identificam como antígenos e provoca uma inflamação, causando danos à superfície (SILVA, 2022).

Estipula-se queas ocorrências de casos de DC na população equivale a 1 pessoa para cada 100, seja diagnosticada ou não (RIBEIRO, 2019). A presença da DC sem o diagnóstico, para que se dê início ao tratamento que consiste na retirada do glúten por completo da dieta, contribui no aumento dos sintomas atípico como a osteoporose, artralgias, infertilidade, astenia e défices neurológicos, consequentes da má absorção de nutrientes por período prolongado devido a atrofia das vilosidades intestinais (LOPES, 2018; PEDROSA, 2022).

Embora distintos, todas as apresentações clínicas podem levar a obstrução intestinal, intolerância à lactose e a sintomas de intestino irritável, a DC não devidamente diagnosticada e tratada pode acarretar doenças ligadas ao enfraquecimento dos ossos pela má absorção do cálcio, o exemplo é da osteoporose e a neoplasia, além de contribuir no aparecimento ou agravos de doenças neurológicas e psicológicas(SANTOS, 2018).

4.3Neurogluten

O neurogluten é a reação neurológica autoimune mediante consumo do glúten em indivíduos com respostas adversas a sua ingestão. Dentro deste contexto podemos destacar a importância homeostática da microbiota intestinal na regulação do eixo intestino-cérebro, que quando se encontra em desequilíbrio, apresenta exacerbada quantidade de bactérias maléficas em relação as benéficas, assim se dá a disbiose intestinal, condição que pode estar ligada a reações autoimunes e doenças neurológicas relacionadas ao glúten (SOUZEDO, BIZARRO e PEREIRA 2020; BAKLIZI, BRUCE e SANTOS, 2021).

O nervo vargus é o responsável pela comunicação intestinal cerebral, que está constantemente trocando informações entre si, quando ocorrem alterações nocivas de bactérias intestinais como na disbiose, o muco protetor da parede do intestino é danificado, ocasionando a hiperpermeabilidade ou síndrome do intestino permeável, condição que facilita a entrada de bactérias, toxinas e substâncias como o glúten (SOUZEDO, BIZARRO, PEREIRA 2020). Após passar pela permeabilidade decadente, o glúten adentra a corrente sanguínea podendo chegar até a barreira hematoencefálica, localizada nos capilares e micro veias cerebrais onde ocorrem trocas sanguíneas, uma vez que o glúten atravessa essa proteção o mesmo é confundido com proteínas do cérebro e células nervosas por conta de sua semelhança com as mesmas, ocorrendo assim uma falha no reconhecimento dessas estruturas ativando o sistema imune, que dá início à reação imunológica levando a inflamação, e acarretando alteração do sistema circulatório cerebral, que podem resultar na depressão (BORGES, 2019).

Essa passagem indevida da proteína também está ligada a agravos na absorção de nutrientes, que já é debilitada em indivíduos sensíveis ao glúten, sendo

também um agravante para possíveis quadros depressivos, pois dificulta a entrada de substancias necessárias, a exemplo das vitaminas B e D, dos minerais zinco, e magnésio, e do ômega 3, que são precursores de serotonina, hormônio relacionado a sensação de felicidade e bem-estar (LOSCHIAVO, 2016; ANJOS, et Al 2020).

4.4 Inflamação

A gliadina presente no glúten, possui grandes quantidades de prolina e glutamina, que são resistentes a degradação das proteases gástricas responsáveis pela quebra de proteínas, esses peptídeos não degradados são os responsáveis por interagir com células imunológicas e desencadear processos inflamatórios que danificam a permeabilidade do indivíduo (FRITSCH, 2016).

Esses fragmentos deglúten parcialmente digeridos, mais especificamente a gliadina, entram em contato com a mucosa intestinal do indivíduo, desencadeando a liberação da citocina interleucina-8 (IL-8), que provoca o início da cascata de reações que levam a inflamação e hiperpermeabilidade do intestino. A partir da IL-8 ocorre o recrutamento de neutrófilos (glóbulo branco),os fragmentos de gliadina não digeridos também promovem a liberação da proteína zonulina, que estimula o aumento da permeabilidade, essa ruptura da seletividade permeável permite que os resquícios de glúten adentram a submucosa intestinal levando a interação da gliadina com macrófagos (célula de defesa fagocitária), o que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, e o agravo na síndrome do intestino permeável (FREIRE, 2015; NEVES, 2015).

Em indivíduos sensíveis ao glúten, como no caso dos celíacos, os fragmentos de gliadina instalados na submucosa interagem com macrófagos apresentadoras de antígenos via HLA DQ2/DQ8, a partir daí ocorre a infiltração de células do sistema imune do intestino para os linfonodos mesentéricos e pancreáticos, agravando o processo inflamatório levando a resposta imune adaptativa, e os recorrentes danos na mucosa intestinal que levam a atrofia das vilosidades (FREIRE, 2015;TERRITO, 2021).

4.5 Desordens Neurológicas

Os estudos avaliativos sobre complicações neurológicas relacionadas ao glúten em sua grande maioria citam com maior frequência as alterações chamadas de ataxia do glúten e neuropatia periférica, outras condições abordadas em artigos a cercado neurogluten, correlacionam agravos e/ou ligação com surgimento de sintomas da esclerose múltipla, transtorno do espectro autista (TEA), epilepsia e enxaqueca, alterações intimamente ligadas a funções neurológicas alteradas (VALNIER e MADEIRA, 2018).

A ataxia do glúten é uma patologia autoimune ocasionada por danos ao cerebelo que levam a perda da coordenação motora e equilíbrio, podendo acarretar quedas frequentes, essa condição acomete principalmente idosos a partir dos 60 anos, acredita-se que nessa alteração neurológica ocorrem interações entre anticorpos, células de Purkinje e proteínas do glúten, já a neuropatia periférica condição que geralmente está ligada a ataxia, se caracteriza por perda de sensibilidade, e atrofia da musculatura, em especial na região das mãos e pernas,devido a falha na comunicação entre cérebro e medula espinhal feita pelos nervos periféricos, a neuropatia periférica possui diversas causas, dentre elas se encontram as doenças autoimunes (OLIVEIRA, 2015; ALTIERI, 2017; PEDROSA, et al. 2022).

A esclerose múltipla (EM), é uma patologia inflamatória de natureza autoimune, sua etiologia está ligada à baixos níveis séricos de vitamina D que podem

estar ligados a precária absorção das vilosidades dentre outras causas, com relação ao transtorno do espectro autista o mesmo é comumente definido como um conjuntos de desordens neurológicas que afetam interações sociais, e acarretam prejuízos a questão cognitiva do portador, a prática de isenção do glúten é muitas vezes empregada nesta condição apesar da sua incerta efetividade, outra desordem ligada ao glúten é a epilepsia que define-se como uma disfunção neural que acarreta crises convulsivas ocasionadas por alterações encefálicas,já a enxaqueca ou migranêa,é considerada uma doença neuro vascular que leva a crises de dores de cabeça intensas ou moderadas, com duração entre 4 a 72 horas, uni ou bilateral, indivíduos que possuem DC apresentam-se propensos a enxaquecas, a dieta isenta de glúten (DIG), parece satisfatória na diminuição deste sintoma(SILVA, 2019; DIAS et. al 2018; MATOS et. al. 2017; LIMA, 2019).

4.6Depressão

A depressão é uma doença neuropsiquiátrica, crônica, que acomete indivíduos de diversas faixas etárias, esta patologia é caracterizada por sintomas latentes de baixa autoestima, isolamento, sentimento de culpa, ausência de motivação, alteração do conceito de si mesmo, alteração do apetite, e até mesmo pensamento recorrentes de suicídios (RUFINO, et al, 2018).

Está doença, considerada incapacitante, acometeu quase um bilhão de pessoas em 2019, e aumentou mais de 25%no primeiro ano da pandemia, segundo dados da OMS. A mesma possui três graus de classificação, como: leve, moderado é grave (OMS, 2022). Vale ressaltar que em 2017, a OMS apontou o Brasil como terceiro país mais depressivo do mundo, equivalendo a 5,8% ou 11 milhões de pessoas com o transtorno.

O Transtorno Depressivo Maia (TDM), comumente conhecido como depressão, se enquadra nos transtornos neuropsiquiátricos, e está ligado a outras condições, como a disbiose, inflamação, carências nutricionais e a sensibilidade a proteína presente no glúten, equivalendo a mais de 1/3nos casos em que é possível detectar a presença dos alelos HLA-QD2 e HLA-QD8 (RUFINO, et al, 2018 e SANTOS, 2018).

4.7Relação do glúten com a depressão.

Por se tratar de uma proteína, na qual o organismo humano só possui a capacidade de degradação parcial, a proteína do glúten se encontra como uma das principais causadoras ou agravantes da depressão, em casos de sensibilidade ao glúten, chega a afetar 34,9% dos indivíduos (SANTOS, 2018).

Ao realizar a ingestão do glúten,isto ocorre devido ser um alimento extremamente alergênico e por ativar vias metabólicas inflamatórias, assim liberando histamina que pioram ainda mais o quadro do paciente pelo recrutamento de células inflamatórias como neutrófilos, macrófagos, IL-6, TNF, no intestino e posteriormente causando quadro de depressão devido a inflamação(BALAKIVERA e ZAMYATNIN, 2016).

E pela difícil digestão do glúten, pode ocorrer inflamação severa em indivíduos que tem deficiência em proteases (doença celíaca), pois uma vez no intestino, existe um receptor na superfície da microvilosidade que permite que a gliadina se una aos enterócitos. As células T CD4 quando entram em contato com o glúten, reconhecem os peptídeos (gluteninas ou gliadinas) (VILCHENSHKI, et al, 2019).

Com isto, no organismo humano ocorre uma reatividade cruzada entre Gliadinas-T, Gluteninas-T (antígenos) e as células T (anticorpos) e está reatividade

contribui com o desenvolvimento de resposta imunes inflamatórias, que não só afetam o sistema gastrointestinais como também provocam defeitos neurológicos desencadeando a depressão(VILCHENSHKI, et al, 2019).

4.7.1 INGESTÃO DO GLÚTEN.

Por se tratar de uma estrutura complexa onde sua degradação parcial se inicia no estômago, o trigo ao ser ingerido, passar por processos como a ingestão mecânica iniciada na cavidade oral, onde o alimento passa de sua estrutura integra para o bolo alimentar ao se unir a saliva, que possui a presença da ptialina em sua composição, uma enzima que contribui na digestão do amido, além de facilitar a deglutição, e é através dos movimentos peristáltico iniciado no esôfago que o glúten chega ao estômago para sua degradação (BIERNATH, 2016; RIBEIRO, 2019).Na figura 02 é possível observar a representação do processo.

4.7.2 DEGRADAÇÃO PARCIAL DA PROTEÍNA DO GLÚTEN.

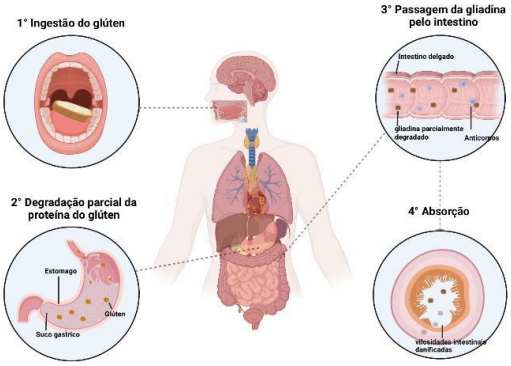
Após a chegada do bolo alimentar ao estômago, se inicia o processo de digestão e liberação do suco gástrico, onde é possível observar a resistência natural do glúten, devido sua estrutura complexa que ocorre pela elevada composição de peptídeos ricos em prolina, aminoácido não essencial que contribui na sensibilização ao glúten e uma maior resistência a proteólise gastrointestinal. Desta forma afetando o sistema imunológico e contribuindo no processo de degradação parcial/incompleta, uma vez que os peptídeos de gliadina são responsáveis pela instigação da imunidade inata e adaptativa (MENTA, 2018; RIBEIRO, 2019; SALVALAGGIO, 2020; BEPPLER, 2021).
Apesar da degradação incompleta, consequência da resposta imunológica, o estômago compreende que houve a degradação e passa à seguinte etapa de digestão, liberando para ao duodeno o que fora produzido através das enzimas, denominado quimo(SALVALAGGIO, 2020; BEPPLER, 2021). Para melhor compreensão, observar Figura 02.

4.7.3 PASSAGEM DA GLIADINAPELO INTESTINO E ABSORÇÃO.

A chegada do quimo no duodeno, que é responsável por 80% do processo digestivo, sobrecarrega o trânsito intestinal devido ao acúmulo de resíduos, consequentes da má digestão, fator potencial para a proliferação de bactérias patogênicas, em proporção as benéficas que são fundamentais para o equilíbrio da flora e funcionamento intestinal(MENTA, 2018; SALVALAGGIO, 2020).

Os resíduos acumulados possuem a presença da glutamina e prolinaque juntos equivalem a 58% da massa residual, liberada dos peptídeos da gliadina. A presença da gliadina resulta na redução da barreira intestinal de forma imediata, consequências do achamento das vilosidades intestinais, ao serem danificadas pelos anticorpos, resposta imunológica a liberação da zonulina, um peptídeo intestinal.Com a fragilização das vilosidades intestinais a seletividade do que é absorvido ou descartado ocorre de forma errônea, colaborando na passagem da gliadina intacta para o compartimento subepitelial(MENTA, 2018; JUNIOR, 2021). Na figura 02 encontra-se representado esses mesmos processos.

Figura 02: Passagem do glúten pelo processo digestivo.

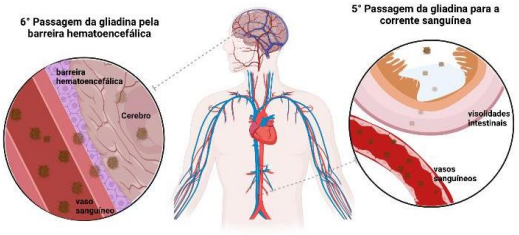


Fonte: Autoria própria.

4.7.4 PASSAGEM DA GLIADINA PARA A CORRENTE SANGUÍNEA E BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA.

A chegada da gliadina ao compartimento subepitelial possibilita o comprometimento de órgãos vitais, respectivo a passagem da gliadina intacta aos capilares, cujo, possuem papel fundamental na oxigenação e passagem de nutrientes do sangueaos tecidos e dos tecidos ao sangue (MENTA, 2018; GUPTA e SHEA, 2022). Após a passagem à corrente sanguínea, a gliadina chega a Barreira Hematoencefálica (BHE), também compreendida como barreira seletiva, que visa dificultar a passagem de toxinas e substâncias trazidas pelos capilares, para o Sistema Nervoso Central (SNC), além de mediar um ambiente que contribua no funcionamento normal do cérebro. A gliadina é denomina como a única proteína que possui a capacidade de ultrapassar a BHE (SOBRAL, 2018; BORGES, 2019). Na figura 03 observa-se a realização desse mesmo mecanismo.

Figura 03: Passagem do glúten pela corrente sanguínea.



Fonte: autoria própria.

4.7.5 GLIADINA COMO UMA DAS CAUSAS DE DECLÍNIOS DEPRESSIVOS.

A passagem da gliadina pela BHE, leva a uma falha de reconhecimento, à vista disto a proteína se assemelha a substancias comuns importantes para o cérebro, em experiencias *in vitro,*amostras de sangue possuindo anticorpos reagentes ao glúten, demonstraram que os mesmos atacam proteínas cerebrais, ao confundi-las com a gliadina, além de prejudicarem a bainha de mielina, proteção do neurônio que garante o

impulso nervoso adequado, os autoanticorpos também reagem contra enzimas envolvidas na produção de um importante neurotransmissor inibitório, o ácido gama-aminobutírico, mais conhecido como GABA, no qual tem seu desequilíbrio ligado a irritabilidade, insônia, e depressão (BRESSAN, KRAMER, 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante a análise do presente estudo, partido de levantamentos bibliográficos, foi possível constatar que a ingestão da gliadina, proteína não degradado presente no glúten possui influência no surgimento e agravo de quadros de doenças neuropsicológicas, como o Transtorno Depressivo Maya (TDM), devido a passagem da gliadina para o SNC decorrente da hiperpermeabilidade intestinal. Conclui-se que,indivíduos que possuem a presença dos alelos HLA-QD2 e HLA-QD8, além da sensibilidade a proteína presente no glúten, apresentam efeitos potencializados.

REFERÊNCIAS

1. ALTIERI, C. E.; Neuropatia periférica causa perda de sensibilidade e formigamento. Sírios.Libranês. 2017. Disponível em: <https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/neurologia/neuropatia-periferica-causa-perda-da-sensibilidade-e-formigamento>. Acesso em: 17 Set. 2022.
2. ANJOS, A. S.; COSTA, C. M. F. P.; MORAES, C. T. V.; AQUINO, C. C.; Relação dos Nutrientes com a Ansiedade e Depressão. 2020. Disponível em: <https://doity.com.br/media/doity/submissoes/artigo-f2f571175418f763056c2f9883348d4c07c143c8-segundo_arquivo.pdf>. Acesso em: 31 Ago. 2022.
3. BALAKIVERA, A.; ZAMYATNIN, A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. Nutrients, v.8, n.10, p. 644, 2016, Disponivel em: <http://reunioessbpc.org.br/campogrande/inscritos/resumos/1960_15af84c11a8b0e3e8de1ff3d16bbd93b9.pdf> . Acesso em 23 Ago,2022.
4. BAKLIZI, G. S.; BRUCE, B. C.; SANTOS, A. C. C. P.; Neuronutrição na depressão e transtorno de ansiedade, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24454/21344>. Acesso em: 31 Ago. 2022.
5. BENATI, R.; PPM de glúten são acumulativas no corpo de Celíacos e Sensiveis?. 2020. Disponível em: <https://www.naocontemgluten.org/ppm-de-gluten-sao-cumulativas-no-corpo-de-celiacos-e-sensiveis/>. Acesso em: 24 Ago. 2022.
6. BEPPLER, B. A.; A Doença Celíaca revisada: uma abordagem atualizada sobre seus desafios e perspectivas. 2021. Disponível em:<https://repositorio.usp.br/directbitstream/e2cfb09c-2cc6-4efd-9b0f-7fe704619e83/3066101.pdf>. Acesso em: 24 Set. 2022.
7. BIERNATH, A.; 6 Funções importantes da saliva, Veja saúde, 2016. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/bem-estar/6-funcoes-importantes-da-saliva/amp/>. Acesso em: 23 Set. 2022.
8. BRASIL, Decreto-lei nº 8.543 de 23 de Dezembro de 1992. Câmara dos Deputados, Brasília, DF. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1992/lei-8543-23-dezembro-1992-372664-normaatualizada-pl.doc>. Acesso em: 24 Ago. 2022.
9. BRASIL, Decreto-lei nº 10.674 de 16 de Maio de 2003. Presidência da República, Brasília. DF. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/lei-no-10-674-de-16-de-maio-de-2003.pdf/@@download/file/lei-no-10-674-de-16-de-maio-de-2003.pdf>. Acesso em: 24 Ago. 2022.
10. BRESSAN, P.; KRAMER, P.; Bread and otherdrible agents of mental disease. Frente. Hum. Neurosci.2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00130/full>. Acesso em: 30 Set. 2022.
11. BORGES, H.; Neurogluten – muito além da gastroenterologia. Rio sem glúten, 2019. Disponível em: <https://www.riosemgluten.com.br/neurogluten>. Acesso em: 26 Set. 2022.
12. BOARIM, D. S. F.; Sensibilidade não-celíaca ao glúten. Clinica Lapinha Spa Médico, Lapa, PR, Brazil. 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1681015.pdf>. Acesso em: 21 Jul. 2022.
13. CUNHA, A. C. L. A.; LEITÃO, R. V.; MOURA, S. M. O.; BRUSTOLIM, D.; Relação entre Doença Celíaca e Microbiota: Uma revisão de literatura. 2021. Disponível em: <https://www.thermofisher.com/allergy/br/pt/living-with-allergies/symptom-management/non-celiac-gluten-sensitivity.html>. Acesso em: 21 Jul. 2022.
14. DIAS, E. C.; ROCHA, J. S.; FERREIRA, G. B.; PENA, G. G.; Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistêmica. Rev Cuid vol.9 no.1 Bucaramanga Jan./Apr. 2018. Disponível em:

<http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2216-09732018000102059>. Acesso em: 21 Set. 2022.

15. DREAMSTIME, Estructura química del fragmento delpéptideode gliadina glúten desaminada. 2022. Disponível em: <https://es.dreamstime.com/estructura-qu%C3%ADmica-del-fragmento-péptido-de-gliadina-gluten-desamidada-es-uno-los-principales-alérgenos-responsables-celiaco-la-image191116151>. Acesso em: 19 Ago. 2022. 17:09.
16. DUNKER, C. I. L.;Uma biografia da depressão. São Paulo: Planeta, 2021. 192 p. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=8NUaEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT6&dq=depressão+de+acordo+com+aristotelis+dunker+2021&ots=m6ZNrj0gN2&sig=CkIwZIT-i3eowNupBfU3nrrhjXs#v=onepage&q=depressão%20de%20acordo%20com%20aristotelis%20dunker%202021&f=false>. Acesso em: 07 Set. 2022.
17. FREIRE, R. H.; Efeitos metabólicos e inflamatórios do glúten de trigo: papel da proteína na obesidade. 2015. Disponível em:<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A2FGKV/1/tese_final_corrigida___rachel_horta.pdf>. Acesso em: 14 Set. 2022.
18. FRITSCH, P. M.; Efeito imunogênico de peptídeos da gliadina em modelo *in vidro* da doença celíaca. 2016. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/22953/3/2016_PatriciaMariaFritsch.pdf>. Acesso em: 14 Set. 2022.
19. GALLEAZZI, D.; MELLO, E. S.; KUHN, G. O.; Disponibilidade de Alimentos Isentos de Glúten em Supermercados na Cidade na Cidade de Chapecó-SP. 2021. Disponível em:<https://repositorio.ifsc.edu.br/handle/123456789/2288>. Acesso em: 13 Jul. 2022.
20. GUPTA, J.; SHEA, M. j.; Biologia dos vasos sanguíneos, Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-do-coração-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/biologia-do-coração-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/biologia-dos-vasos-sangu%C3%ADneos>. Acesso em: 25 Set. 2022.
21. RUIZ, JUNIOR, A. R.;Doença Celíaca, Manual MSD, 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-digestivos/má-absorção/doença-cel%C3%ADaca>. Acesso em: 28 Set. 2022.
22. LIMA, E. O.; A alimentação pode ser determinante no controle da enxaqueca, com redução no uso de medicamentos. 2019. Disponível: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/6052/1/Elias%20Oliveira%20Lima%20-%20A%20alimenta%c3%a7%c3%a3o%20pode%20ser%20determinante%20no%20controle%20da%20enxaqueca%2c%20com%20redu%c3%a7%c3%a3o%20do%20uso%20de%20medicamentos%20-%202019.pdf>. Acesso em: 21 Set. 2022.
23. LOPES, D. J. M.Doença Celíaca: Do Conceito à Abordagem Terapêutica. 2018. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8477/1/6177_13201.pdf>. Acesso em: 28 Jul. 2022.
24. LOSCHIAVO, V. Sensibilidade ao glúten e depressão. Essência da mente, 2016. Disponível em: <https://www.google.com/amp/s/essenciadamente.com.br/sensibilidade-gluten-depressao/amp/>. Acesso em: 10 Set. 2022.
25. MATOS, R. L. A.; et. al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Rev. Virtual Quim, 2017. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em: 21 Set. 2022.
26. MENTA, P. L. R.; Efeito do glúten de trigo em modelo de colite experimental. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/34676/1/Efeitos%20do%20glúten%20de%20trigo%20em%20modelo%20de%20colite%20experimental.pdf>. Acesso em: 24 Set. 2022.
27. MESSERSHMIDT, M. L.; Pensar a melancolia: dos humores de Hipócrates ao pessimismo revolucionário de Walter Benjamin. Griot, 2020. Disponível em: <http://www3.ufrb.edu.br/seer/index.php/griot/article/view/1734>. Acesso em: 07 Set. 2022.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Depressão. gov.br. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao-1>. Acesso em: 07 Set. 2022.
29. MYERS, A.; O glúten e o Intestino. 2019. Disponível em: <https://www.dietasemgluten.com.br/2019/12/o-gluten-e-o-intestino.html?m=1>. Acesso em: 13 Jul. 2022.
30. NEVES, E. M. S. F. T.; Macrófago: biologia, diversidade e função. 2015. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5175/1/PPG_23493.pdf>. Acesso em: 14 Set. 2022.
31. OLIVEIRA, A. P. P.; Doença celíaca em crianças e adolescentes: apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo. 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A8SMC4/1/monografia_final.pdf>. Acesso em: 17 Set. 2022.
32. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, Depressão, 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 04 Set. 2022.
33. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2022-oms-destaca-necessidade-urgente-transformar-saude-mental-e-atencao>. Acesso em: 04 Set. 2022.
34. PEDROSA, D. E. M. M.; JAQUES, U.; ALMEIDA, D. C.; SILVA, B. F. S. C.; et al. Doença Celíaca x Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento.Brazilian Journal of Development, 2022. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20220501012612id_/https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/44822/pdf >. Acesso em: 21 Jul. 2022.

35. RIBEIRO, M. Doença celíaca pode demorar até 7 anos para ser diagnosticada no Brasil. Drauzio Varella, 2019. Disponível em: < https://drauziovarella.uol.com.br/gastroenterologia/doenca-celiaca-pode-demorar-ate-7-anos-para-ser-diagnosticada-no-brasil/>. Acesso: 14 Set. 2022.
36. RODRÍGUEZ, C. C.; MARTÍNEZ, A. R.; Neurological manifestations of the celiac disease in children, 2020. Disponível em: <https://www.lidsen.com/journals/neurobiology/neurobiology-04-03-066>. Acesso em: 21 Set. 2022.
37. RUFINO, S.; LEITE, R. S.; FRESCHI, L.; VENTURELLI, V. K.; Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. Revista saúde em foco – Ed. Nº10. 2018. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/095_ASPECTOS-GERAIS-SINTOMAS-E-DIAGNÓSTICO-DA-DEPRESSÃO.pdf>. Acesso em: 04 Set. 2022.
38. SULZBACH, A. C.; BRAIBANTE, M. E. F.; STORGATTO, G. A.; A Bioquímica do Glúten através de Oficinas Temáticas. 2015. Disponível em: < https://www.redalyc.org/pdf/4675/467546194062.pdf>. Acesso em: 15 Jul. 2022.
39. SALVALAGGIO, P. R. O.; Sistema digestivo: entenda como funciona. Clínica hepatogastro, 2020. Disponível em: <https://hepatogastro.com.br/sistema-digestivo-entenda-como-funciona/>. Acesso em: 24 Set. 2022.
40. SANTOS, J. C.; Ansiedade e Depressão em Indivíduos com Doença Celíaca. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/37700/1/2018_tcc_jcdsantos.pdf>. Acesso em: 28 Jul. 2022.
41. SOBRAL, R.; Selectividade da barreira hematoencefálica: inibidores das metaloproteinases. 2018. Disponível em:<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22256/1/Sobral_Ricardo.pdf>. Acesso em: 26 Set. 2022.
42. SILVA, C. P.; Abordagem nutricional na esclerose múltipla. 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/123053/2/360095.pdf>. Acesso em: 21 Set. 2022.
43. SOUZEDO, F. B.; BIZARRO, L.; PEREIRA, A. P. A.; O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?lang=pt>. Acesso em: 08 Set. 2022.
44. TERRITO, M.; Neutropenia. Manual MSD, 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-do-sangue/dist%C3%BArbios-dos-gl%C3%B3bulos-brancos/neutropenia>. Acesso em: 14 Set. 2022.
45. VALNIER, S. R.; MADEIRA, K.; Correlação do glúten com distúrbios do sistema nervoso e musculoesquelético: uma revisão sistemática de literatura. 2018. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/9296>. Acesso em: 27 Set. 2022.
46. VILCHENSKI, I. C.; CARDOSO, B. M.; GRIZZO, F. M. F.; GRAVENA, A. A. F.; Glúten e a doença espondilite anquilosante: qual a reação?. 2019. Disponivel em: <http://reunioessbpc.org.br/campogrande/inscritos/resumos/1960_15af84c11a8b0e3e8de1ff3d16bbd93b9.pdf> . Acesso em: 21 Ago 2022.