

**Projeto Diretrizes**  
**Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva**  
**Gestão 2009-2010**

**Presidente: Dr. Carlos Alberto Cappellanes**

**Comissão de Diretrizes e Protocolos**

**Presidente: Dr. Edivaldo Fraga Moreira**

**DOENÇA CELÍACA**

PARTICIPANTES - SOBED Rio Grande do Sul

**Cristina Targa Ferreira\***

**Fábio Segal\*\***

**\* Gastroenterologista e Endoscopista Pediátrica do Instituto do Aparelho Digestivo (IAD), Hospital Moinhos de Vento e Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS. Mestre em Hepatologia pela FFFCMPA e Doutora em Gastroenterologia pela UFRGS**

**\*\* Gastroenterologista e Endoscopista do Instituto do Aparelho Digestivo (IAD) e Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre – RS. Mestre e Doutor em Gastroenterologia pela UFRGS.**

**Descrição do método de coleta dos estudos baseados em evidências:**

Busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, COCHRANE LIBRARY e LILACS/BIREME através de descritores gerais e específicos relacionados ao tema;

Revisão manual das citações dos artigos selecionados;

Classificação dos trabalhos selecionados segundo grau de recomendação e força de evidência:

A - Estudos experimentais e observacionais de maior consistência

B - Estudos experimentais e observacionais de menor consistência

C - Relatos ou séries de casos

D - Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas

## **Objetivos:**

**O objetivo desta diretriz é, baseando-se em evidências, estabelecer:**

- 1. qual a prevalência atual da Doença Celíaca**
- 2. como se faz o diagnóstico de DC**
- 3. quais são as manifestações clínicas e as principais complicações da DC**
- 4. quem deve ser investigado**
- 5. tratamento da DC**

## **Introdução:**

A doença celíaca (DC) é uma intolerância permanente induzida pelo glúten - principal fração proteica presente no trigo, no centeio e na cevada - que se expressa por uma enteropatia mediada por linfócitos T, em indivíduos geneticamente predispostos. É considerada uma doença autoimune cujo fator ambiental desencadeante é conhecido<sup>1,2,3</sup>.

A DC é a condição geneticamente determinada mais comum no Ocidente, com uma prevalência que varia entre 0,5% a 1% nos diferentes locais do mundo<sup>1,2,4</sup>. Caracteriza-se por uma enteropatia autoimune, decorrente de intolerância permanente ao glúten do trigo, do centeio e da cevada. Há uma resposta direta do epitélio intestinal, através do sistema imune, às proteínas tóxicas do glúten com alteração no trato digestivo de pessoas predispostas<sup>5</sup>.

Na patogenia da DC há o reconhecimento imune, de maneira exacerbada e anormal, pelas células-T (CD4) da lâmina própria do intestino delgado, de peptídeos das proteínas (gliadina e glutenina) do glúten dos cereais<sup>6</sup>. A expressão fenotípica da DC requer a presença de genes específicos que são pertencentes ao Sistema HLA - Sistema de Histocompatibilidade Maior (MHC): os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. A pesquisa da presença desses alelos (que ocorrem em 98% dos afetados) pode ser utilizada no diagnóstico da doença<sup>6</sup>.

A idade preferencial para apresentação da doença é na infância, geralmente nos primeiros anos de vida, após um período de latência, depois do contato com o glúten. Parece haver muitos casos não-diagnosticados<sup>7,8</sup>. (A). Nos últimos anos, os estudos tem demonstrado um aumento de prevalência da doença, que não parece ser devido apenas ao aumento na detecção<sup>8</sup>.(D). Há uma grande diferença entre a proporção evidente da presença das manifestações clínicas, que conduzem ao diagnóstico clínico, e as formas ditas “sub-clínicas”. Esse fenômeno é conhecido como o “iceberg” da DC<sup>7,8,9</sup>. Alguns indivíduos vão ter sintomas só na idade adulta. Essas manifestações podem surgir subitamente e não se sabe o porque<sup>7</sup>.

O tratamento dessa doença é realizado através da retirada total do glúten da dieta. É um tratamento difícil e a dieta tem que ser seguida por toda a vida. A resposta clínica é tipicamente observada na maioria das crianças e dos adultos portadores de DC, após o tratamento com dieta sem glúten. As taxas de recuperação da mucosa intestinal não são tão boas<sup>10</sup> quanto a resposta clínica.(B).

Os portadores de doença celíaca que não são diagnosticados ou que não cumprem adequadamente a dieta apresentam maiores taxas de mortalidade do que a população normal<sup>8,11</sup>.(C,D).

A DC constitui-se em um problema de saúde global, que requer um olhar multidisciplinar e esforços mundiais são necessários para melhorar o diagnóstico dessa doença<sup>8</sup>.

### **Epidemiologia:**

Estudos europeus de rastreamento populacional têm demonstrado prevalência de aproximadamente um caso de DC para cada 100 a 200 indivíduos estudados<sup>12,13,14</sup>. (A). Considerada doença rara nos EUA, estudo multicêntrico populacional demonstrou que é tão prevalente naquele país quanto nos países Europeus<sup>15</sup>.(A). Nos EUA, a prevalência geral é de 1:100 (1%)<sup>1,4</sup>, com variações de 1:80 a 1:140 (1,25 a 0,71%)<sup>1</sup>.

Resultados semelhantes foram encontrados na África<sup>16</sup> e na Ásia<sup>17</sup>. Na América do Sul, observou-se prevalência de 1:1000 e 1:2000<sup>18</sup>, na Argentina e Uruguai, respectivamente, e no Chile igual a 1:846<sup>19</sup>. Em outro estudo, realizado na Argentina, observou-se prevalência igual a 1:143<sup>20</sup>.

Um estudo no Reino Unido mostrou alta prevalência (1:166 indivíduos), em um rastreamento realizado em profissionais da área da saúde<sup>21</sup>.

No Brasil, estudos populacionais avaliando doadores de sangue demonstraram que a DC não deve ser considerada rara em nosso país. Na cidade de Brasília, observou-se que três em 2045 doadores de sangue, inicialmente rastreados por anticorpos, apresentaram atrofia vilositária total à biópsia, e consequentemente uma prevalência de DC igual a 1:681<sup>22</sup>.(C) Na cidade de Ribeirão Preto, estado de São Paulo, estudando 3000 doadores de sangue com metodologia semelhante, identificou-se que cinco doadores apresentaram alteração de mucosa intestinal de vários graus, chegando a uma prevalência igual a 1:273<sup>23</sup>.(C) Outro estudo, desta vez na cidade de São Paulo, verificou que 45 de 3000 candidatos a doadores de sangue apresentaram anticorpo anti-transglutaminase positivo, demonstrando-se que 14 dos 21 indivíduos que concordaram em realizar a biópsia de intestino delgado apresentaram mucosas intestinais com atrofia vilositária (Marsh tipo III), demonstrando-se, portanto, prevalência de DC igual a pelo menos 1 em cada 214 candidatos a doadores de sangue<sup>24</sup>.(C). Outro estudo populacional em Brasília, rastreando DC em 4405 amostras de soro de Laboratório Clínico, encontrou biópsia de intestino delgado com alterações em 15 dos 16 indivíduos com sorologia positiva, demonstrando prevalência distinta nos adultos (1:474) e crianças (1:184)<sup>25</sup>. (C).

Há nas últimas décadas, um aumento expressivo no diagnóstico de doenças autoimunes, o que parece sugerir o envolvimento de fatores ambientais na etiopatogenia dessas doenças<sup>2</sup>.

Sabe-se que há diferentes modalidades de introdução do trigo na alimentação humana, principalmente relacionadas a aspectos culturais: o tempo de aleitamento materno exclusivo, a idade na qual as diferentes farinhas são introduzidas na alimentação das crianças e, fator da maior importância, as diversas variedades existentes de trigo. Além disso, há muitos países onde os rótulos não são confiáveis e, por isso, muitas comidas contêm glúten sem que o consumidor possa saber. Essas circunstâncias têm enorme influência nos dados epidemiológicos e nas características clínicas manifestas da DC.

### **Formas Clínicas:**

A DC pode-se apresentar de várias formas clínicas, incluindo uma síndrome típica de mal-absorção com diarreia crônica, distensão abdominal, perda de peso e um espectro de sintomas, que potencialmente podem afetar qualquer órgão ou sistema do organismo<sup>9</sup>. Três formas de apresentação clínica da doença celíaca são reconhecidas: clássica ou típica, não clássica ou atípica, e assintomática ou

silenciosa. Em adultos as apresentações clássicas e as silenciosas são as mais conhecidas, sendo que esta última engloba as formas atípicas<sup>26</sup>. Nos Estados Unidos, um estudo avaliou 1138 indivíduos portadores de DC confirmada por biópsia<sup>27</sup>, mostrando que a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a quarta e a sexta décadas, com predomínio em mulheres (2,9:1) e que diarreia ocorreu em 85% dessa população. Um ponto marcante desse estudo foi o achado que os sintomas estavam presentes 11 anos antes do diagnóstico<sup>27</sup>. (B). Lo e colaboradores<sup>28</sup> mostraram que as mulheres eram mais jovens no diagnóstico e tinham sintomas há mais tempo do que os homens. Nessa série de pacientes de Nova Iorque, a média de idade no diagnóstico foi de 46,4 anos (+/- 1 ano), com uma variação de 16 a 82 anos, igual em ambos os sexos. Diarreia estava presente em 62% dos pacientes, sendo os restantes 38%, classificados como apresentação silenciosa<sup>28</sup>.(C).

**Forma clássica:** caracterizada pela presença de diarreia crônica, em geral acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. O paciente também pode apresentar diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, alteração de humor (irritabilidade ou apatia), vômitos e anemia. A forma clínica clássica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca, que pode ocorrer quando há retardo no diagnóstico e no tratamento adequado, particularmente entre o primeiro e o segundo ano de vida, e frequentemente desencadeada por infecção<sup>9</sup>. Essa complicação, potencialmente fatal, caracteriza-se pela presença de diarreia grave com desidratação hipotônica, desequilíbrio hidro-eletrolítico, distensão abdominal importante por hipopotassemia, letargia e desnutrição, além de outras manifestações como hemorragia e tetania<sup>9,26</sup>.

**Forma atípica:** caracteriza-se por quadro mono ou pouco sintomático, onde as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Os pacientes desse grupo podem apresentar manifestações isoladas, como por exemplo: baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à terapia oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralgias ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada a calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas – depressão, autismo, esquizofrenia –, úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, fraqueza, perda de peso sem causa aparente, edema de aparição abrupta após infecção ou cirurgia.

Ainda permanece discutível se a DC contribui para a patogênese das manifestações neurológicas ou se isso representa um epifenômeno<sup>29</sup>. (D).

A Dermatite Herpetiforme é considerada atualmente como uma manifestação cutânea da DC, sendo melhor diagnosticada pela identificação de depósitos de IGA granular nas papilas dérmicas<sup>30</sup>. A presença de Dermatite Herpetiforme é um marcador de DC, independente da gravidade da lesão histológica ou dos sintomas intestinais<sup>30</sup>.

**Forma silenciosa:** caracterizada por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado, compatíveis com DC, associada à ausência de manifestações clínicas. Essa situação pode ser

comprovada especialmente entre grupos de risco para a DC, como, por exemplo, familiares de primeiro grau de pacientes com DC, e vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas após o desenvolvimento dos marcadores sorológicos para a doença celíaca<sup>1,31</sup>.

Existe ainda a chamada forma latente na qual o indivíduo apresenta sorologia positiva, com biópsia sem atrofia vilosa. Essas pessoas são assintomáticas, mas podem desenvolver DC tardiamente<sup>2</sup>.

### **Populações de Alto Risco:**

**Parentes de primeiro grau:** essa população tem uma prevalência mais alta de DC do que a população geral. Se a DC for confirmada por biópsia, a prevalência é de pelo menos 10%<sup>1,31</sup>. Essa prevalência pode ser ainda mais alta se lesões menores forem consideradas, como apenas linfócitos intraepiteliais (LIE). Maiores prevalências são encontradas quando há mais do que 1 caso na família<sup>1</sup>. Em parentes de segundo grau, a prevalência é mais baixa – 2,6 a 5,5%, mas ainda é maior do que a população em geral<sup>1,32</sup>.

**Pacientes com anemia ferro-priva inexplicada:** DC deve ser considerada em qualquer adulto com anemia não explicada<sup>1</sup>. A prevalência varia de 2 a 5% em estudos feitos com sorologia, enquanto que, em estudos com biópsias, é de 3 a 9%<sup>1</sup>. Pode ser ainda mais alta em pacientes que apresentam sintomas de DC – 10 a 15%<sup>1</sup>.

**Osteoporose e desmineralização óssea:** a prevalência pode ser de até 1,5 a 3%, principalmente naqueles com osteoporose ou osteomalácia prematura<sup>1</sup>.

**Diabetes mellitus tipo I:** a prevalência varia de 2 a 5% em adultos e de 3 a 8%, em crianças, nos vários estudos existentes na literatura<sup>1</sup>.

**Pacientes com hepatopatias:** a prevalência varia de 1,5 a 9% naqueles com elevação das transaminases, sem causa aparente; de 2,9 a 6,4% nos com Hepatite Autoimune e acima de 6% nos portadores de Cirrose Biliar Primária<sup>1</sup>. Alguns estudos sugerem que o TTG IgA pode estar falsamente elevado em doenças hepáticas terminais (D). Mas, isso parece ter ocorrido quando o TTG era feito com técnicas menos sensíveis (com porcos guinea) do que atualmente (TTG humano)<sup>1,31</sup>.

**Doenças genéticas:** a prevalência de DC é aumentada em Síndrome de Down (3 a 12%); Síndrome de Turner (2 a 10%); Síndrome de Williams. Esses pacientes também são portadores dos alelos DQ2 e DQ8<sup>1</sup>.

**Outras associações:** os pacientes com Tireoidite Autoimune (15 a 6,7%), com doenças reprodutivas (2,1 a 4,1%) e outras doenças tem sido reportados<sup>1</sup>.

#### **RECOMENDAÇÕES:**

- **Indivíduos sintomáticos com algum fator de risco devem ser investigados para DC. (A).**
- **Pacientes com anemia, submetidos à endoscopia digestiva, DEVEM realizar biópsia duodenal. (B).**
- **Pacientes com diabetes tipo I, submetidos à endoscopia digestiva, DEVEM realizar biópsia duodenal. (A).**
- **Pacientes sintomáticos, com alto risco de ter DC, devem ser testados, com anticorpos anti-TTG IgA e, se possível, com biópsia duodenal A).**
- **Situações que devem ser individualmente consideradas incluem Diabetes tipo I, Tireoidite Autoimune, Síndrome de Sjögren, perda fetal recorrente, atraso puberal, deficiência seletiva de IgA, Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome de Turner, neuropatia periférica, ataxia cerebelar, enxaqueca, crianças com baixa estatura e parentes de segundo grau de celíacos. Essas situações devem ser consideradas durante avaliação médica, principalmente se houver sintomas. (D).**

#### **Diagnóstico:**

O passo mais importante para diagnosticar a DC é, em primeiro lugar, pensar na doença e reconhecer seus múltiplos aspectos clínicos. Não há um único teste capaz de diagnosticar definitivamente a DC. A combinação dos achados clínicos com a sorologia e a histologia fará o diagnóstico final da doença<sup>2</sup>. (D).

#### **I - Diagnóstico Sorológico:**

Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão realizar biópsia de intestino delgado, especialmente aqueles com: ausência de sintomas gastrointestinais, doenças associadas à DC, rastreamento de familiares de primeiro grau, e para estudos epidemiológicos que determinem a prevalência de DC.

São três os principais testes sorológicos para a DC: anticorpo antigliadina, anticorpo antiendomísio (EMA) e anticorpo antitransglutaminase (TTG).

Com relação ao anticorpo antigliadina, determinado pela técnica de ELISA, deve-se mencionar que sua especificidade na classe IgA (82 a 100% nos adultos) é maior do que da classe IgG (47-94% para crianças e 71-87% para adultos), e que a sensibilidade é extremamente variável em ambas

as classes<sup>32</sup>. Dos artigos levantados pela AGA, poucos encontraram sensibilidade e especificidade maiores do que 90% para esse anticorpo<sup>33</sup>. (A).

O anticorpo antiendomísio da classe IgA é baseado na técnica de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade (entre 86 e 100%) e especificidades que variam de 90 a 100%<sup>33</sup>. Essas porcentagens variam de 88 a 100% e 90 a 100% em crianças<sup>33</sup>.(A). Essas taxas parecem ser mais baixas em crianças menores de dois anos<sup>33, 34</sup>. No entanto, é um teste que depende da experiência do examinador, com custo relativamente alto e técnica mais trabalhosa do que a de ELISA<sup>1,31</sup>.

Com relação ao anticorpo antitransglutaminase da classe IgA, obtido pelo método de ELISA, observa-se elevada sensibilidade (77 a 100% em crianças e adultos) e especificidade (91 a 100%)<sup>33,34</sup>. (A). O anticorpo realizado com anticorpos de porcos da guinea é menos sensível e específico do que o anti-TTG feito com proteína humana recombinante<sup>34</sup>.

Em resumo, há superioridade do anticorpo antiendomísio e do anticorpo antitransglutaminase, ambos da classe IgA, principalmente o anticorpo antitransglutaminase recombinante humana IgA, em relação ao antigliadina, e considerando a maior facilidade da dosagem do anticorpo antitransglutaminase, método de ELISA, este pode ser o teste recomendável para avaliação inicial dos indivíduos com suspeita diagnóstica. (D).

Deve-se destacar que a deficiência de imunoglobulina A é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA. Nesses casos, pode-se usar o anticorpo da classe IgG<sup>33</sup>. Como a acurácia diagnóstica desses testes IgG não é bem conhecida nas diferentes situações clínicas, então sugere-se fazer a biópsia intestinal nos indivíduos com deficiência de IgA, quando estivermos frente a uma dúvida diagnóstica<sup>33</sup>. (D).

Recentemente, alguns artigos mostraram que a antigliadina deaminada poderia aumentar a sensibilidade e a especificidade dos anticorpos anti-gliadina. Uma meta-análise publicada recentemente comparou antigliadina deaminada e TTG IgA e mostrou uma sensibilidade de 87.8% (95% CI: 85.6-89.9) e 93% (95% IC: 91.2-94.5), respectivamente, e especificidade de 94.1% (95% IC: 92.5-95.5) e 96.5% (95% IC: 95.2-97.5), respectivamente<sup>35</sup>. Esse estudo concluiu que embora ambos os testes representem exames úteis para identificar pacientes celíacos, o TTg IgA apresenta maior valor preditivo, sendo ainda considerado o melhor teste sorológico para triagem de DC<sup>35</sup>. (B).

Os marcadores sorológicos, também, são úteis no acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta. Não devem ser usados como critério único para o diagnóstico de DC<sup>33</sup>. Nos pacientes muito sintomáticos, nos quais há uma forte suspeita de DC, a biópsia deve ser realizada, mesmo se os testes sorológicos são negativos<sup>33</sup>. (D).

#### **HLA classe II:**

A suscetibilidade genética é determinada pelo antígeno de histocompatibilidade (HLA). Pelo menos 95% dos pacientes com DC apresentam HLA DQ2, enquanto que o resto, que não apresenta HLA DQ2, apresenta HLA do tipo DQ8<sup>1,2,31,33,34</sup>. Vale mencionar que 30% da população geral é positivo para o haplótipo DQ2<sup>32,33</sup>. Se considerarmos DQ2 e DQ8 chegamos a 39,5% da população<sup>36</sup>.

Esses marcadores são, portanto, altamente sensíveis, mas pouco específicos para o diagnóstico de DC<sup>33</sup>. (C). A DC é uma importante candidata a triagem neonatal, do ponto de vista saúde-pública, baseando-se nos alelos HLA-DQ<sup>36</sup>.

Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem a biópsia de intestino delgado que continua sendo a propedêutica padrão para o diagnóstico de DC. (D).

### **Diagnóstico Histológico:**

O diagnóstico de DC requer uma biópsia de intestino delgado, que pode ser realizada através de uma endoscopia digestiva alta<sup>37</sup>.

Para que a interpretação histológica do fragmento de biópsia de intestino delgado seja fidedigna é fundamental o intercâmbio entre endoscopista, patologista e o médico responsável diagnóstico de DC. A orientação do fragmento de biópsia pelo endoscopista e a inclusão correta deste material em parafina pelo histotecnologista são de extrema importância para a avaliação anátomo-patológica. A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos<sup>37,38,39,40,41</sup>. Marsh, em 1992<sup>42</sup>, demonstrou haver seqüência da progressão da lesão da mucosa de intestino delgado na DC: estágio 0 (padrão pré-infiltrativo) com fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal; estágio I (padrão infiltrativo) em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intra-epiteliais (LIE). O limiar para o número de LIE é arbitrário, geralmente sendo considerado alterado acima de 30 a 40 linfócitos por 100 enterócitos<sup>37</sup>. (D). O estágio II (lesão hiperplásica) é caracterizado por alargamento e ramificação das criptas e aumento do número de LIE; no estágio III (padrão destrutivo) há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE. O estágio Marsh IV (padrão hipoplásico) caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível é bastante rara<sup>37,38,39,40,41,42</sup>.

Várias anormalidades macroscópicas tem sido descritas na endoscopia de pacientes celíacos, como serrilhamento da mucosa e diminuição das pregas<sup>37</sup>. Essas alterações parecem, muitas vezes, correlacionar-se com os graus de atrofia mucosa mas, frequentemente, a mucosa é normal e a biópsia é alterada. Por esse motivo, os aspectos endoscópicos não podem ser diagnósticos de DC, sem o auxílio da biópsia<sup>37</sup>. (C). O uso de magnificação ainda está sendo estudado, mas não parece ter aumentada muito a especificidade da endoscopia no diagnóstico da DC<sup>43</sup>. (C).

Estudos recentes tem demonstrado o aspecto segmentar das lesões intestinais da DC e alguns casos que apresentam alterações mais significativas em bulbo duodenal<sup>44,45,46,47,48</sup>. Os estudos mais recentes mostram que o envolvimento duodenal, além de segmentar, pode mostrar diferentes graus de comprometimento mesmo em um único fragmento de biópsia<sup>44</sup> Essa variabilidade não pode ser prevista pelos achados clínicos. Além disso, o bulbo duodenal as vezes é o lugar mais comprometido, necessitando ser biopsiado de rotina também<sup>44,45,46,47,48</sup>. (C). Bonamico e colaboradores<sup>46</sup>, em um estudo



italiano multicêntrico com 665 crianças celíacas e 348 controles, verificaram que as lesões histológicas estavam sempre presentes no bulbo duodenal e, eventualmente, só nesse segmento.(B) .

#### **Recomendações :**

- **Todos os testes diagnósticos devem ser realizados ANTES de iniciar a restrição dietética do glúten. (A).**
- **A triagem inicial é melhor feita pela realização de anti-TTG IgA , teste mais simples e acurado (sensibilidade = 90 a 96% e especificidade > 95%). (A).**
- **O EMA IgA feito por imunofluorescência indireta é mais demorado e examinador-dependente do que o TTG IgA (sensibilidade = um pouco menor e especificidade = 99,6%). (A).**
- **Anti-gliadina IgA (ELISA) não deve ser mais usado para diagnóstico (sensibilidade e especificidade bem mais baixas).(A).**
- **A prevalência de deficiência de IgA é baixa em DC, por isso NÃO é necessário fazer em todos os pacientes, como primeiro passo. Deve-se realizar quando há muitas evidências clínicas de DC ou de déficit de IgA e o TTG IgA é negativo. (B).**
- **Nos casos de deficiência seletiva de IgA , o TTG IgG e o EMA IgG tem boa sensibilidade e especificidade. (B).**
- **Se após testes sorológicos negativos ainda há forte suspeita de DC, pode-se proceder o HLA do paciente. Se DQ2 ou DQ8 estiverem presentes, deve-se realizar a biópsia duodenal. (D).**
- **Testes sorológicos e HLA positivos são apenas indicativos de DC. A biópsia do duodeno é que faz o diagnóstico definitivo. (B).**
- **Aumento dos LIE, sem as outras alterações histológicas, não deve ser considerado DC. Pode representar DC latente ou fazer parte do espectro da sensibilidade ao glúten. (B).**
- **É importante realizar várias biópsias (idealmente 6) da segunda porção do duodeno, pois a doença pode ser segmentar. (C).**
- **As biópsias de bulbo duodenal podem auxiliar no diagnóstico. (C).**
- **A endoscopia digestiva alta é o melhor exame para a realização das biópsias. O exame visual NÃO é suficiente para fechar o diagnóstico (baixas especificidade e sensibilidade). O endoscopista não pode fazer o diagnóstico de DC sem as biópsias, assim como também não pode excluir o diagnóstico pela macroscopia. (B).**

#### **Tratamento:**

O tratamento da DC consiste na dieta sem glúten, sendo necessário excluir da alimentação o trigo, o centeio e a cevada durante toda a vida<sup>10,49,50</sup>.

Com a instituição de dieta totalmente sem glúten, na maioria das vezes, há completa normalização da mucosa intestinal, assim como das manifestações clínicas. Há evidências fortes de que o tratamento da doença celíaca sintomática leva à melhora substancial das condições nutricionais do

paciente (peso, IMC, pregas cutâneas, massa gorda e massa magra e índices laboratoriais) inclusive da densidade mineral óssea, principalmente nos primeiros anos da dieta livre de glúten<sup>1,2,34</sup>.

Alguns pacientes apresentam boa resposta clínica, com desaparecimento dos sintomas, mas permanecem com achados anormais na endoscopia e na histologia. Isso ocorreu em 77% dos adultos celíacos em um estudo de Nova Iorque, mesmo naqueles que diziam seguir completamente à dieta<sup>51</sup>.(C).

Rubio-Tapa e colaboradores<sup>10</sup>, em estudo recente, mostraram que a maioria dos pacientes (82%) apresenta resposta clínica à dieta, mas que isso não é um bom marcador para melhora histológica. A resposta sorológica, entretanto, esteve associada à melhora histológica<sup>10</sup>. (C).

Há pacientes que não respondem adequadamente à dieta sem glúten. Isso pode ser devido à mucosa ainda com lesões, à condição associada, à complicação ou à outro diagnóstico associado<sup>1</sup>. Nesses pacientes, após ter certeza que a dieta está correta, deve-se investigar outras doenças como: colite microscópica, insuficiência pancreática exócrina, super-crescimento bacteriano e deficiência de dissacarídeses. Na ausência desses, ou em pacientes persistentemente febris ou em mal estado geral, devem ser considerados: linfoma, estenoses intestinais, *sprue* refratário<sup>1,2</sup>. (D).

A *provação com glúten* praticamente não é mais realizada nos dias atuais<sup>36</sup>. Casos ocorrem quando, por exemplo, um paciente começa a fazer a dieta antes da biópsia. Muitos pacientes portadores de Síndrome do Intestino Irritável relatam melhorar com dieta livre de glúten<sup>36</sup>. (C). A melhora, entretanto, não é sustentada<sup>36</sup>. (C). Uma provação formal com glúten deve ser feita, antes da biópsia, com a ingestão de 10 g de glúten por dia, o que se consegue com 4 fatias de pão branco, que deve durar pelo menos 4 semanas (D). Se o paciente estiver muito sintomático, a biópsia pode anteceder às 4 semanas<sup>36</sup>. O desenvolvimento de sintomas com glúten não é suficiente para o diagnóstico<sup>36</sup>. (D).

É necessário destacar que as deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção dos macro e micronutrientes devem ser diagnosticadas e tratadas, como, por exemplo, deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e cálcio, assim como se deve fazer a determinação da densidade mineral óssea para detectar osteoporose nos pacientes em dieta<sup>1</sup>. Assim, deve-se ter em conta a necessidade de terapêutica medicamentosa adequada para correção dessas deficiências<sup>1,2,49</sup>. (C).

Um grande problema na condução da dieta é a possibilidade de contaminação de outros alimentos com glúten. Isso pode ocorrer em diversas ocasiões: nas fazendas onde diversos cereais são plantados, em moinhos onde os grãos são processados, em armazéns onde os alimentos são vendidos a granel e, evidentemente, nos restaurantes. Muitas vezes a aveia é proibida também devido à sua contaminação com trigo<sup>2,49,50</sup>.

A dieta é certamente o melhor caminho nos dias atuais, já que parece haver uma associação entre resposta à dieta e diminuição da mortalidade<sup>10</sup> (C). Biagi e Corraza<sup>11</sup> avaliaram as taxas de mortalidade em diferentes formas de DC, como por exemplo, forma sintomática, não reconhecida, refratária e dermatite herpetiforme e notaram que essas taxas foram maiores no sul do que no norte da Europa. Eles pensam que isso possa ter relação com diferentes quantidades de glúten ingeridas na dieta, não só antes como após o diagnóstico<sup>11</sup>.

O risco de complicações parece estar associado ao consumo de glúten<sup>1,231</sup>. Entre as complicações de não obedecer à dieta, além das diferentes manifestações de síndrome de mal-absorção (desnutrição, anemia, osteoporose, etc), está o risco de desenvolver neoplasia intestinal.(C). A DC

parece estar associada com várias formas de câncer do aparelho digestivo, especialmente adenocarcinoma do intestino delgado, da faringe e do esôfago<sup>52</sup>. Linfoma de células T associado à enteropatia é uma forma rara de linfoma não-Hodgkin do intestino delgado, especificamente associado à DC<sup>52</sup>. Essa associação é menor do que previamente relatado, com um risco relativo aproximado de 3,0<sup>52</sup>. O risco parece ser menor ainda nas formas leves<sup>52</sup>. Vários estudos de seguimento de pacientes sugerem que a dieta livre de glúten protege contra o desenvolvimento de câncer intestinal<sup>52</sup>. (C).

O futuro do tratamento da DC inclui terapêuticas com suplementação enzimática, correção dos defeitos da barreira intestinal contra a entrada do glúten, inibidores da transglutaminase tecidual e bloqueio da apresentação da gliadina pelo sistema HLA<sup>53</sup>.(D).

#### **Recomendações:**

- **O tratamento da DC é dieta sem glúten, estrita e por toda a vida. (A).**
- **Os pacientes com Dermatite Herpetiforme também deve fazer dieta sem glúten. (D).**
- **Consultas com nutricionista experiente, grupos de apoio e motivação devem ser estimulados pelo médico do paciente com DC. (D).**
- **Instituir tratamento das deficiências nutricionais (Fe, folato e B12) . (C).**
- **Recomenda-se a determinação da densidade mineral óssea para identificar osteoporose. (D).**
- **Sorologias com TTG IgA ou EMA IgA para monitorização do seguimento da dieta pode ser utilizado quando grandes transgressões são suspeitas. Esses exames não são sensíveis para pequenas e transitórias transgressões. (D).**
- **A melhora histológica, com a dieta, parece ocorrer mais rapidamente nas crianças do que nos adultos. Nos adultos, testes sorológicos negativos podem não significar melhora histológica significativa. (C).**
- **Quando há uma resposta positiva à dieta sem glúten, NÃO há necessidade de provocação e nem de outra biópsia. (D).**
- **Naqueles pacientes que já estavam fazendo dieta sem glúten, antes da biópsia, é necessário reintroduzir o glúten, em quantidades suficientes para reproduzir os sintomas, pelo menos 4 semanas antes da biópsia. (D). Alguns pacientes tem respostas retardadas e podem levar anos até apresentar recidivas. (C).**
- **Seguir a dieta adequadamente pode ser um fator protetor contra linfoma não-Hodgkin e dermatite herpetiforme (C).**

**Bibliografia :**

1. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-80.
2. . AGA Institute. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28 – 30, 2004. *Gastroenterology*. 2005;128: S1 – S9.
3. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic Testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of Celiac Disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S33 – S37.
4. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: what are the prevalence, incidence and progression of Celiac Disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S47 – S51.
5. Van Heel DA, West J. Recent advances en Celiac Disease. *Gut* 2006; 55 (7): 1037-46.
6. Kagnoff MF. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S10 – S18.
7. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Undiagnosed Celiac Disease at age seven: population based prospective birth cohort study - *BMJ* 2004; 328:322-3.
8. Rubio-Tapa A, Murray JA. Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(2): 116 – 22.
9. Fasano A. Clinical presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. *Gastroenterology*. 2005; 128: S68 – S73.
10. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet. *AM J Gastroenterol* 2010; (in press).
11. Biagi F, Corazza GR. Mortality in Celiac Disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; (in press).
12. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
13. Catassi C, Fabiani E, Räscht IM. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;85:29-35.
14. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac Disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk an not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.

16. Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354(9179): 647 - 8.
17. Shahbazzkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, Elahyfar A, Rostami K. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15 (5): 475-8.
18. Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In: Auricchio S, Visakorpi JK eds. *Common food intolerances I: Epidemiology of coeliac disease*. Dyn Nutr Res. Basel: Karger, 1993;2:57-63.
19. Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Rios G, Bergenfreid C. . Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-6.
20. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, Castelletto R, Echeverria R, Vazquez H, Mazure R, Crivelli A, Sugai E, Mauriño E, Bai JC. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2785-90.
21. El-Hadi S, Tuthill D, Lewis E, Adisesh A, Moody M, Fifield R, Thomas G, Williams PE, Jenkins HR. Unrecognized celiac disease is common in healthcare students. *Arch Dis Child*. 2004; 89(9): 842.
22. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92.
23. Melo SBC, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, state of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006; 51 (5): 1020 – 5.
24. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, de Camargo Soares MA, da Silva Patrício FR, Kawakami E, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA anti-tissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(1): 43-9.
25. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, Catassi C. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 747-50.
26. Green PHR. The many faces of Celiac Disease: Clinical Presentation of CD in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128: S74 – S78.
27. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AL. Characteristics of adult celiac disease in USA: results of a National Survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126 – 31.
28. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395 – 98.
29. Bushara K. Neurologic presentation of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S92 – S97.
30. Zone JJ. Skin manifestations of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S87 – S91.

31. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1981-2002.
32. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of Celiac Disease in average-risk and at-risk western European Populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S57-S67.
33. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for Celiac Disease: do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128: S25-S32.
34. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Coletti R, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
35. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, Fiorini E. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4(1): 31-5.
36. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of Celiac Disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S33-S37.
37. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S19-S24.
38. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
39. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
40. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003; 442: 124-8.
41. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony MS. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002; 55(5): 393-4.
42. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 330 – 54.
43. Matysiak-Budnik T, Coron E, Mosnier JF, Le Rhun M, Inoue H, Galmiche JP. In vivo real-time imaging of human duodenal mucosal structures in celiac disease using endocytoscopy. *Endoscopy* 2010; (in press).
44. Weir D, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner A. Variability of Histopathological changes in childhood Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 207 – 12.
45. Nagy Szakál D, Györffy H, Arató A, Cseh A, Molnár K, Papp M, Dezsöfi A, Veres G. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch*. 2010; (in press).

46. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RPL, Barbera C, Morra I, Lerro P, Guariso G, De Giacomo C, Scotta S, Pontone S, Carpino F, Magliocca FM, SIGENP. Duodenal bulb biopsies in Celiac Disease: a Multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 618 -622.
47. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:78.
48. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. The frequency of histologic lesion variability of the duodenal mucosa in children with celiac disease. *World J Pediatr* 2010; 6(1): 60-4.
49. Case S. The Gluten-Free Diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128: S128 – S134.
50. Pietzak MM. Follow-up of patients with Celiac Disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128: S135 – S141.
51. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH. Duodenal histology in patients with Celiac Disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 187 – 91.
52. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and others cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79 – S86.
53. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(1): 4-8.