

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

IARA FERREIRA DE MATOS
LAIANI CONFALONIERI BERTOLDI
MAYARA AUGUSTA MARTINELLI

DOENÇA CELÍACA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

VITÓRIA
2011

IARA FERREIRA DE MATOS
LAIANI CONFALONIERI BERTOLDI
MAYARA AUGUSTA MARTINELLI

DOENÇA CELÍACA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Fabiano Quarto Martins.

VITÓRIA
2011

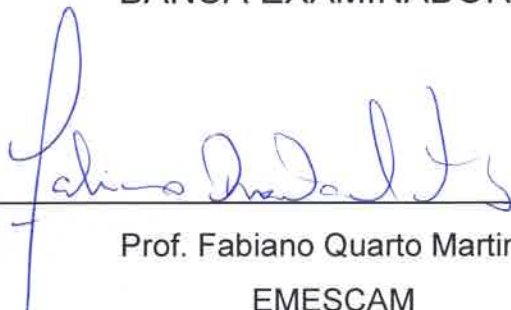
IARA FERREIRA DE MATOS
LAIANI CONFALONIERI BERTOLDI
MAYARA AUGUSTA MARTINELLI

DOENÇA CELÍACA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Defendido em 29 de junho de 2011.

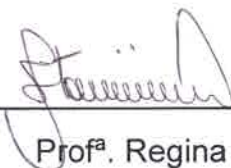
BANCA EXAMINADORA



Prof. Fabiano Quarto Martins
EMESCAM
Orientador



Profª. Ana Paula Hamer Souza Clara
EMESCAM



Profª. Regina Célia Tonini
EMESCAM

RESUMO

A doença celíaca é uma desordem sistêmica imunomediada que cursa com inflamação da mucosa e submucosa do intestino delgado em indivíduos geneticamente susceptíveis. Pensava-se ser uma síndrome de má absorção da infância, rara, caracterizada por diarreia; porém recentemente descobriu-se que sua origem é decorrente de predisposição genética, estímulo ambiental (glúten) e produção de autoanticorpos. No entanto, a grande maioria dos pacientes apresenta formas não-clássicas, tornando-a uma doença subdiagnosticada. Logo, o diagnóstico precoce por testes sorológicos associados à endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal é imprescindível para pacientes com alta suspeição. O único tratamento disponível é dieta livre de glúten, o que requer uma equipe multidisciplinar para seu acompanhamento. A finalidade desta revisão é fornecer informações atualizadas sobre a doença celíaca e seu manejo.

Palavras chaves: Doença celíaca, intolerância ao glúten.

ABSTRACT

Celiac disease is a systemic immunomediated disorder that occurs with inflammation of small bowel's mucosa and submucosa in genetic predisposed individuals. It was thought to be an infant malabsorption syndrome, rare, characterized by diarrhea; but recently, it was found that it is originated by genetic predisposition, environmental triggers (gluten) and autoantibodies production. Though majority of patients present non-classic forms, making it a subdiagnosed condition. Therefore, early diagnosis associated with sorologic tests and upper digestive endoscopy with duodenal biopsies is indispensable for patients with high suspicion. The only available treatment is a gluten-free diet, which requires a multidisciplinary team on follow-up. The purpose of this review is to provide updated information on this illness and its management.

Keywords: Celiac disease, gluten intolerance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese da Doença Celíaca.....	15
Figura 2 – Resposta Imune Inata na Doença Celíaca.....	18
Figura 3 – Algoritmo para Avaliação de Pacientes com Suspeita de Doença Celíaca.....	39
Figura 4 – Abordagem Multidisciplinar da Doença Celíaca.....	42
Figura 5 – Novas Propostas Terapêuticas.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Epidemiologia da Doença Celíaca.....	12
Tabela 2 – Características Clínicas da Doença Celíaca.....	21
Tabela 3 – Condições Associadas à Doença Celíaca.....	24
Tabela 4 – Testes Sorológicos da Doença Celíaca.....	33
Tabela 5 – Alterações da Biópsia na Doença Celíaca do Adulto.....	34
Tabela 6 – Diagnósticos Histopatológicos Diferenciais da Doença Celíaca.....	38
Tabela 7 – Novas Terapias para Doença Celíaca.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Ac – Anticorpos
- AG – Anti-Gliadina
- APC – Células Apresentadoras de Antígenos
- ATGt – Anti-Transglutaminase tecidual
- DC – Doença Celíaca
- DH – Dermatite Herpetiforme
- DII – Doenças Inflamatórias Intestinais
- DLG – Dieta Livre de Glúten
- DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1
- EDA – Endoscopia Digestiva Alta
- EMA – Anti-Endomísio
- EUA – Estados Unidos da América
- GI – Gastrointestinal
- HLA – Antígeno Leucocitário Humano
- HT – Hipertransaminasemia
- ID – Intestino Delgado
- Ig - Imunoglobulina
- IL – Interleucina
- INF- γ – Interferon-gama
- LIE – Linfócitos intraepiteliais
- LNH – Linfoma não-Hodgkin
- LTAE - Linfoma de Célula T associado à Enteropatia
- MIC-A/B – Complexo Maior de Histocompatibilidade da Classe I Relacionada à Cadeia do Gene A ou B
- MMP – Metaloproteinases da Matriz
- NK – Células Natural Killer
- OR – Odds Ratio
- PDG – Anti-Peptídeos Desamidados de Gliadina
- RV – Razão de Verossimilhança
- SII – Síndrome do Intestino Irritável
- SS – Síndrome de Sjögren

TGt – Transglutaminase Tecidual

Th1 – Resposta Imune Celular

Th2 – Resposta Humoral

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral-alfa

Vh/Cd – Índice Altura de Vilosidades/Profundidade de Criptas

VPN - Valor Preditivo Negativo

VPP - Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

	PÁGINA
1 INTRODUÇÃO.....	10
2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
3 PATOGÊNESE.....	14
3.1 ASPECTOS IMUNOGENÉTICOS.....	14
3.2 RESPOSTA IMUNE INATA AO GLÚTEN.....	17
3.3 PAPEL DOS LINFÓCITOS INTRAEPITELIAIS.....	17
3.4 FATORES AMBIENTAIS.....	19
4 CLÍNICA.....	21
4.1 MANIFESTAÇÕES CLÁSSICAS OU TÍPICAS.....	22
4.2 OUTRAS MANIFESTAÇÕES.....	23
4.3 DOENÇAS ASSOCIADAS E FATORES DE RISCO.....	23
4.3.1 Dermatite herpetiforme.....	24
4.3.2 Diabetes mellitus tipo 1.....	25
4.3.3 Doenças da tireóide.....	26
4.3.4 Deficiência de IgA.....	27
4.3.5 Doenças hematológicas.....	27
4.3.6 Distúrbios neuropsiquiátricos.....	28
4.3.7 Doenças hepáticas.....	29
4.3.8 Doenças reumatológicas.....	29
4.3.9 Colite microscópica.....	30
4.3.10 Outras doenças.....	30
5 SOROLOGIA.....	31
6 HISTOLOGIA.....	34
7 DIAGNÓSTICO.....	37
8 TRATAMENTO.....	40
9 DOENÇA REFROTÁRIA.....	43
10 COMPLICAÇÕES.....	44
11 TERAPIAS EM ESTUDO.....	46
12 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXO A	52

1 INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma desordem imunomediada sistêmica comum, com prevalência estimada de 0,5 a 2% na população geral. Também conhecida como enteropatia sensível ao glúten, esta é a única doença imune com origem bem estabelecida: predisposição genética – principalmente presença de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) DQ2 ou DQ8 –, estímulo ambiental (o glúten, proteína presente em alguns cereais, age como gatilho) e produção de anticorpos (Ac) – inclusive contra autoantígenos.¹

Primariamente, ocorre inflamação da mucosa e submucosa do intestino delgado (ID), provocando grande variedade de sintomas gastrointestinais (GI) – como diarreia, dor abdominal e flatulência. O diagnóstico inclui, além das anormalidades GI, o rastreamento sorológico e confirmação por biópsia de ID. Todavia, não restam dúvidas de que a maioria dos pacientes não apresenta a forma clássica da DC. Na verdade, estes indivíduos podem ser assintomáticos, oligossintomáticos (poucas queixas GI) ou apresentar manifestações atípicas (predomínio de sintomas extraintestinais, como artrite e infertilidade). A DC cursa, ainda, com o aumento do risco de várias patologias: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Tireoidite autoimune, Dermatite Herpetiforme (DH), Osteoporose e Neoplasias. Na verdade, as condições associadas são, muitas vezes, o primeiro sinal da enteropatia.¹⁻⁵

Dada a variedade e inespecificidade da sua apresentação clínica, a DC é uma condição subestimada e subdiagnosticada em todo o mundo. O único tratamento disponível, até o momento, é a instituição de dieta livre de glúten (DLG) por toda a vida.¹⁻³

Como se trata de uma condição prevalente e com grande impacto em termos de indivíduos – pelo comprometimento da qualidade de vida – e de saúde pública, é necessário que os profissionais da área de saúde conheçam as particularidades da doença e se mantenham atualizados sobre os progressos obtidos no seu entendimento, curso e tratamento.

Nesse contexto, o presente estudo – realizado por meio da revisão dos artigos livres publicados nos últimos 10 anos, selecionados no PUBMED com os limites e palavras chaves abaixo descritos – tem como objetivo principal contribuir para o processo de conhecimento e atualização acerca da DC.

Palavras Chaves: CELIAC DISEASE, GLUTEN INTOLERANCE.

Limites: items with links to free full text, only items with abstracts, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, published in the last 10 years, Field: Title/Abstract.

2 EPIDEMIOLOGIA

Tradicionalmente entendida como uma síndrome de má absorção da infância, a DC foi pouco diagnosticada em adultos durante muitos anos.⁶ Hoje, entretanto, ela é reconhecida como uma doença autoimune comum que acomete todas as raças.^{3,6} Sua distribuição mundial é bastante homogênea, exceto na população de Saharawui que vive em campos de refugiados. Esta população do Norte da África tem uma estimativa média de 5%, a maior encontrada em todo o mundo.³

A prevalência estimada da DC é variável (Tabela 1). Grandes estudos norte-americanos e europeus reportam taxas entre 0,5 a 2%.^{3,4,6,7} Isso representaria cerca de 3 milhões de pessoas afetadas na Europa e pelo menos outras 3 milhões nos Estados Unidos da América (EUA).³

Tabela 1 – Epidemiologia da Doença Celíaca

PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA NAS DIFERENTES POPULAÇÕES	
Doadores de sangue	1:100 - 1:300
População em geral	
Apresentação clássica	1:3.000 - 1:5.000
Sintomático	1:400 - 1:2.000
Assintomático (identificado por triagem)	1:100
População de alto risco	
Diabetes mellitus tipo 1	5 - 10%
Homozigotos para HLA DQ2/DQ8	33%
Doenças autoimunes da tireóide	8%
Síndrome de Down	7 - 16%
Síndrome de Turner	4 - 6%
Parentes de primeiro grau de pacientes celíacos	
População em geral com HLA DQ2/DQ8	3,2%

Fonte: BARKER, J M e LIU E (2008 - modificado)

Não existem dados disponíveis acerca da prevalência da DC no Sul da Ásia. Se assumirmos que a China tem cerca de 1 bilhão de habitantes, e extrapolarmos para eles a mesma proporção de DC do mundo (em torno de 1% da população geral), o número aproximado de doentes celíacos neste país seria de 10 milhões de pessoas.

Entretanto, existem poucos relatos da intolerância ao glúten em países do Extremo Oriente. Recentemente, três casos em adultos descendentes de imigrantes japoneses e chineses foram relatados no Canadá. Esses achados sugerem que a suscetibilidade genética também existe entre os povos do Leste Asiático, onde a verdadeira incidência da doença é claramente subestimada devido aos hábitos alimentares diferentes, com predomínio do consumo de arroz sobre o trigo.³

A triagem sorológica e biópsia confirmatória da DC nos EUA, na maioria dos países ocidentais e no Oriente Médio revelam prevalências entre 1:70 e 1:200. Ainda que a DC possa surgir em qualquer idade, pouco se sabe sobre o seu aparecimento em idosos. Entretanto, um estudo populacional prospectivo finlandês avaliou indivíduos acima de 55 anos de idade, selecionados aleatoriamente, demonstrando aumento da prevalência para 1:47.^{2,8}

Nos locais onde a intolerância ao glúten é frequente, 30 a 35% das pessoas expressam HLA-DQ2 ou DQ8, contudo apenas 2 a 5% desenvolvem a DC. Isso demonstra que outros fatores genéticos ou ambientais contribuem para a manifestação dessa doença.²

Para avaliar a evidência sobre a necessidade dos testes de triagem sorológica da DC, van der Windt et al. (2010, p. 1745) realizaram uma revisão sistemática de 16 estudos e concluíram que de todos os adultos atendidos em setores primários com sintomas GI, apenas 2 a 4% apresentavam DC.⁷

Por fim, sabe-se que a prevalência relatada na população geral é subestimada, pois grande número de pacientes não recebe diagnóstico por ser oligo ou assintomático. Estima-se que, considerando todas as formas de apresentações, a prevalência seja 5 a 13 vezes maior.² Em tal contexto, a intolerância ao glúten parece ser um problema de saúde pública, exigindo maiores níveis de suspeição clínica para seu diagnóstico em todo o mundo.^{2-4,6,7}

3 PATOGÊNESE

A DC resulta da intolerância permanente ao glúten alimentar que está presente no trigo, aveia e centeio. Essa condição é marcada por reação imune exacerbada que provoca a inflamação do ID proximal, onde proteínas do glúten parcialmente digeridas entram em contato com o sistema imunológico local. Além da resposta imune direta à substância exógena, ocorre, ainda, uma potente e multifacetada resposta contra antígenos próprios (fenômeno autoimune), promovendo danos substanciais à estrutura e função, tanto do intestino quanto de outros órgãos.^{1-4,9}

Assim sendo, a DC constitui um dos melhores modelos de desordem imunológica sistêmica, na qual fatores genéticos, imunes e ambientais estão intimamente envolvidos e claramente estabelecidos.²⁻⁴

3.1 ASPECTOS IMUNOGENÉTICOS

Em indivíduos normais, o glúten alimentar é bem tolerado, pois a ativação de células T por essa proteína é naturalmente suprimida. Dessa forma, a DC resulta da desregulação da resposta imune em indivíduos geneticamente predispostos.^{2-4,9}

O único fator genético indiscutivelmente envolvido na DC é o locus HLA, onde uma clara associação foi encontrada com variantes HLA-DQ.¹⁻¹³ Em 90% dos casos, a suscetibilidade genética está relacionada ao HLA-DQ2 e em 5 a 10% ao HLA-DQ8. Entretanto, esses marcadores não são condições suficientes ou únicas para esclarecer a natureza hereditária da doença, já que significativa parcela dos doentes celíacos (5 a 10%) é DQ2 e DQ8 negativa.³ Há indícios de que genes não HLA estejam envolvidos na predisposição à doença.⁹

Os peptídeos do glúten são, geralmente, bastante resistentes à digestão por proteases GI, o que aumenta sua sobrevivência e disponibilidade no ID. A forma pela qual os peptídeos imunogênicos do glúten vão do lúmen intestinal para a lâmina própria permanece controversa. As evidências mostram que o transporte pode

ocorrer pela via paracelular (quando há defeito na zona de oclusão) e, sobretudo, pela transcitose epitelial (Figura 1).²

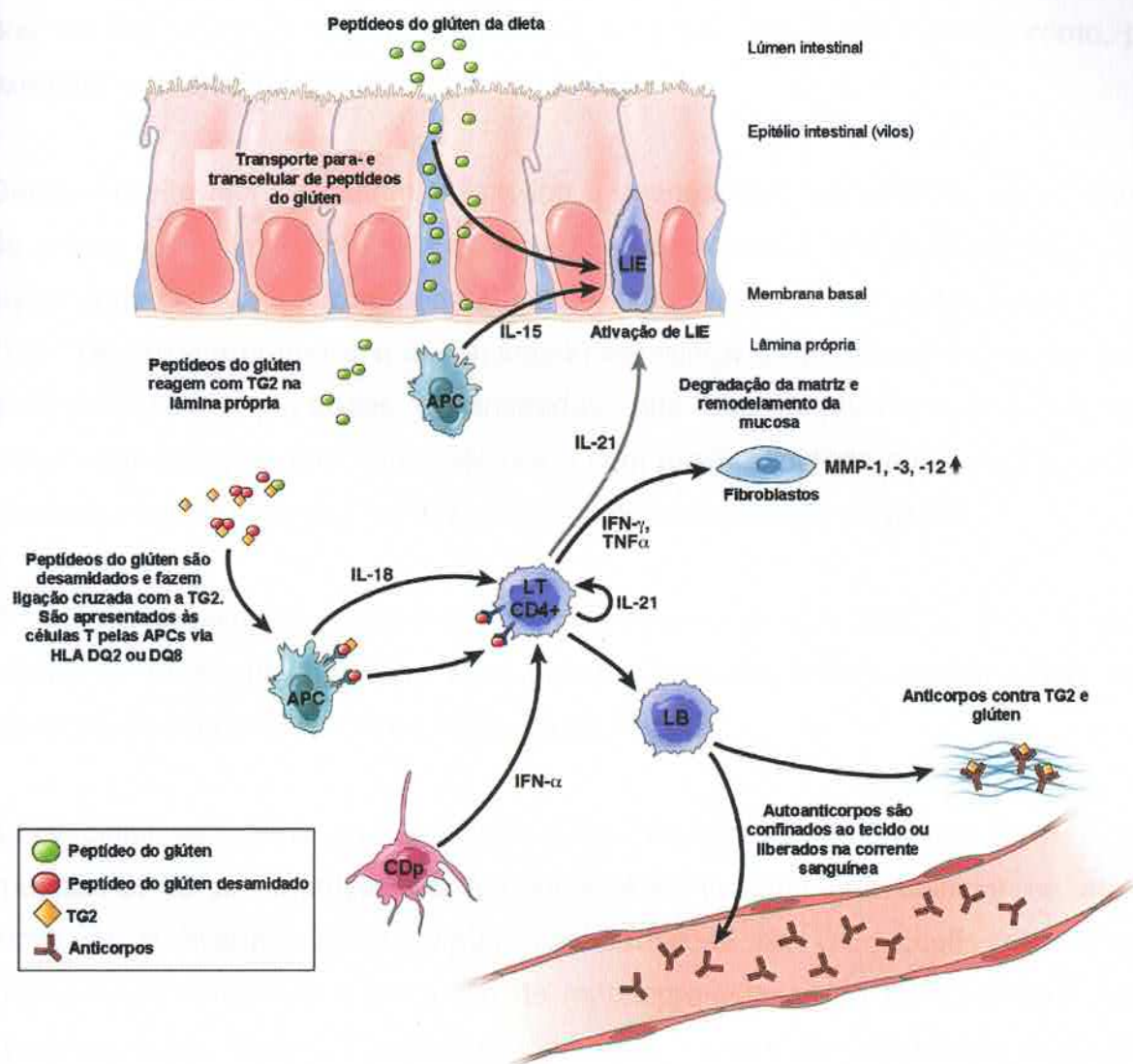


Figura 1 – Patogênese da doença celíaca. Peptídeos do glúten, que são altamente resistentes às proteases intestinais, alcançam a lâmina própria. Isso ocorre via transcitose epitelial ou via paracelular (pelo aumento da permeabilidade nas zonas de oclusão). Ligações cruzadas e, principalmente, desamidação dos peptídeos do glúten pela Transglutaminase (TG2) criam potentes epitópos imunoestimulantes que são apresentados – via HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 – nas células apresentadoras de antígenos (APC). Em sequência, linfócitos T CD4+ (LT CD4+) são ativados, secretando principalmente citocinas Th1 (como IFN-γ) que induzem a liberação e ativação de metaloproteinases (MMP) pelos fibroblastos. Isso resulta no remodelamento da mucosa e atrofia de vilos. Além disso, citocinas Th2 são liberadas e levam à produção de anticorpos contra o glúten e contra a TG2. Outras citocinas (como IL-18, IFN-α ou IL-21) desempenham papel na polarização e manutenção da resposta Th1. Ademais, a IL-15 conecta o sistema imune adaptativo à resposta imune inata (veja FIGURA 2). O esquema é simplificado e não mostra que LT se espalham pelos linfonodos mesentéricos, onde eles são ativados pelo encontro com as APC (principalmente células dendríticas plasmocitóides – CDP) e de onde eles retornam para a lâmina própria (esse processo é conduzido pelo receptor CCR9 do linfócito e pela integrina α4β7)

Fonte: SCHUPPAN et al. (2009 - modificado)

Quando ganham a lâmina própria, essas partículas podem sofrer transformação química e fazer ligação cruzada com a transglutaminase tecidual (TGt). A TGt é uma enzima com importante papel na resposta imune e está presente na maioria dos tecidos corporais. Sua atividade está envolvida em várias funções como, por exemplo, na estabilização da matriz extracelular.³

Devido ao alto teor de glutamina, prolina e aminoácidos hidrofóbicos, as proteínas do glúten – principalmente as frações solúveis em álcool, isto é, gliadina do trigo, secalina da cevada e hordeína do centeio – são os substratos preferenciais para a TGt.² Tal enzima promove a desamidação específica da glutamina formando ácido glutâmico. Esses peptídeos desamidados, que são negativamente carregados, constituem epítomos mais imunogênicos e com maior afinidade ao HLA-DQ2 e DQ8 presente na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC).¹⁻³

O reconhecimento dos antígenos – apresentados via HLA-DQ2 ou DQ8 – pelas células T CD4+ desencadeia uma potente resposta imune celular (Th1) com secreção de citocinas como interferon-gama (INF- γ).⁴

As citocinas, essencialmente o INF- γ e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), são importantes forças motrizes do remodelamento tecidual que culmina na atrofia vilositária e hiperplasia de criptas características da DC. Esses mediadores inflamatórios estimulam a produção de metaloproteinases da matriz (MMP) pelos fibroblastos que levam à proteólise da matriz extracelular, causando alterações observadas tanto nas doenças inflamatórias intestinais (DII) quanto na DC. Além disso, outras citocinas – como interleucina (IL)-18, IL-21 ou INF- α – parecem importantes na polarização e manutenção da resposta Th1.²

Além da resposta celular ocorre, ainda, uma intensa e quase universal resposta humoral (Th2), com produção de auto-Ac contra a TGt pelas células B. Contudo, o papel desses Ac é incerto do ponto de vista patológico.⁴

3.2 RESPOSTA IMUNE INATA AO GLÚTEN

Já que a maioria das pessoas com predisposição genética que consomem glúten não desenvolvem DC, acredita-se que fatores adicionais estejam relacionados ao desenvolvimento da doença. Tais fatores são menos compreendidos, mas parecem incluir a estimulação da resposta imune inata por algum fator ambiental derivado do glúten ou presente no lúmen intestinal.

Essa resposta é uma reação imediata, normalmente, direcionada contra antígenos microbianos, mas também ocorre contra partículas de cereais. Na DC ela parece favorecer o desenvolvimento da imunidade adaptativa ao glúten em portadores do HLA-DQ2 ou DQ8.²

3.3 PAPEL DOS LINFÓCITOS INTRAEPITELIAIS

Os linfócitos intraepiteliais (LIE) ativados têm papel central na citotoxicidade e indução da apoptose do epitélio intestinal (Figura 2). A ativação imune inata dos LIE pelo glúten induz à expressão de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade da classe I relacionado à cadeia do gene A ou B (MIC-A/B) na célula epitelial, que serve de ligante para o receptor NKG2D de células natural killer (NK), células T gama-delta ($\gamma\delta$) e subgrupos de células T CD4+ e CD8+. A MIC-A epitelial e a produção aumentada de IL-15 levam à ativação do NKG2D dos LIE. Esse receptor também liga a imunidade inata e adaptativa porque dispara tanto a citotoxicidade mediada por linfócitos específicos quanto a função citolítica direta da célula T CD8+ efetora independente do receptor de célula T específica. De maneira semelhante, o receptor NKG2C, que é ativado pelo seu ligante epitelial HLA-E, está implicado na patogênese da DC, estimulando a proliferação de LIE e secreção de citocinas.

LIE também podem ter capacidade de regular a resposta imune. É interessante dizer que esse subgrupo de células regulatórias (células T CD8+ e TCR $\alpha\beta$ + que expressam o receptor inibitório NKG2A) é reduzido em amostras de biópsias duodenais de pacientes com DC ativa em comparação com controles ou pacientes com DLG.

O papel central da IL-15 na ativação da imunidade inata e adaptativa foi confirmado por vários pesquisadores. Além de funcionar como fator de crescimento para linfócitos, ela participa do processo de destruição celular e dano da mucosa. Recentemente, a IL-21, produzida por células T CD4+, emergiu como força adicional da resposta imune inata, que muitas vezes atua em conjunto com a IL-15.^{2,3}

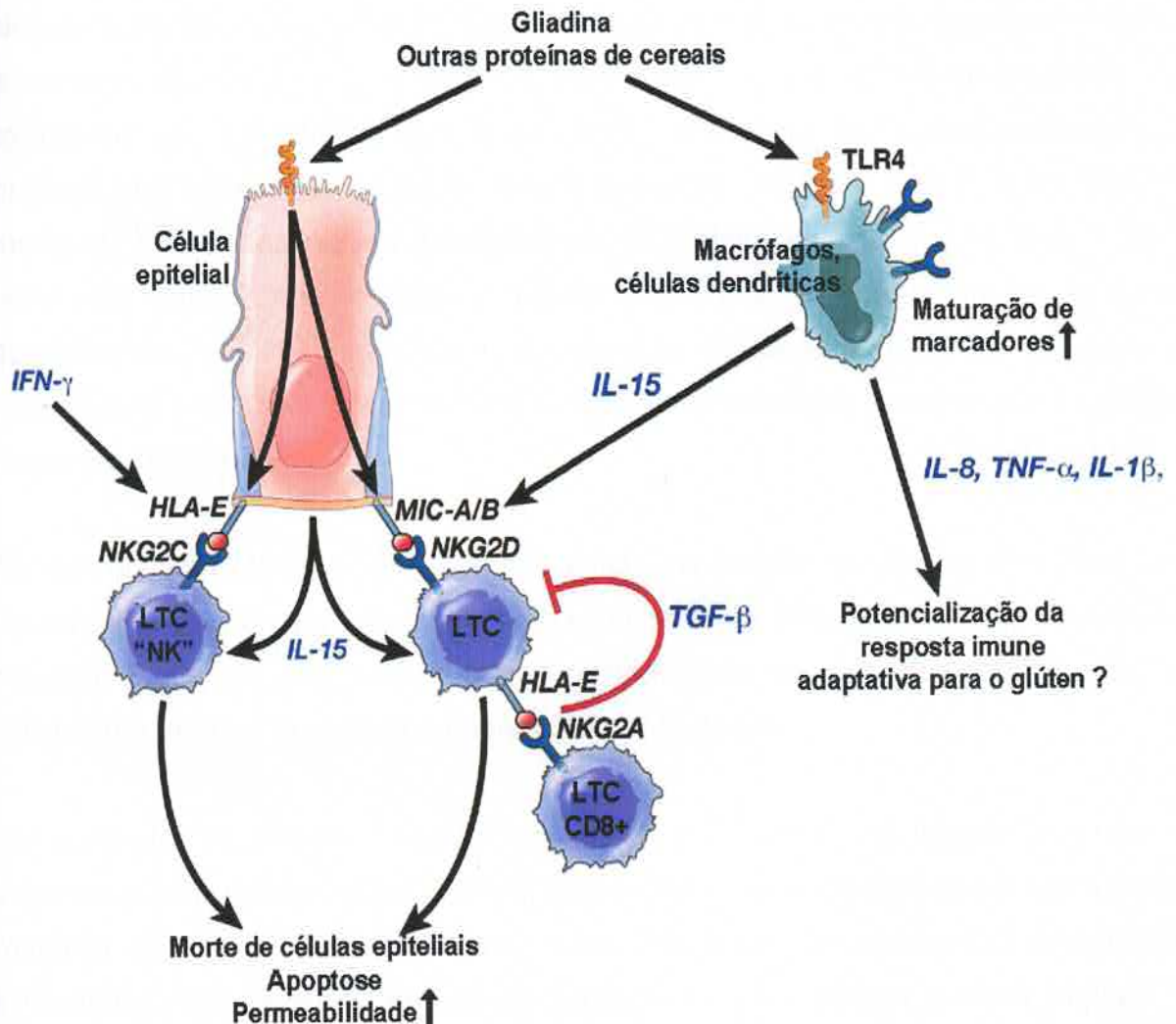


Figura 2 – Resposta imune inata na doença celíaca. Sob o estímulo de peptídeos da gliadina e outras proteínas de cereais; células epiteliais, macrófagos e células dendríticas secretam IL-15, que, por sua vez, aumentam a expressão tanto do receptor NKG2D (nos LIE) quanto de seu ligante MIC-A/B (na célula epitelial). Dessa forma, linfócitos T citotóxicos (LTC) ativados induzem ao aumento da apoptose e permeabilidade epiteliais. Além disso, o receptor NKG2C de um subgrupo de LIE – semelhantes às células natural-killer (LTC "NK") – é estimulado pelo seu ligante HLA-E (na célula epitelial), resultando na sua proliferação e citotoxicidade. Já a estimulação, via HLA-E, do receptor NKG2A do LTC CD8+ tem papel regulador, pois induz a secreção de TGF- β . Peptídeos de cereais (como a gliadina) também podem, diretamente, provocar a resposta imune inata por meio do seu reconhecimento pelos receptores presentes em macrófagos e células dendríticas – como o receptor Toll-like 4 (TLR4) – ou por outras vias. Este direcionamento da maturação celular e a secreção de citocinas inflamatórias (como IL-1 β ; IL-8 e TNF- α) podem potencializar a resposta imune adaptativa ao glúten

3.4 FATORES AMBIENTAIS

O tempo e a quantidade de exposição ao glúten são importantes no desenvolvimento da doença, como indicam dados obtidos a partir de estudos observacionais.

Nos anos 80, a incidência da DC entre crianças suecas aumentou significativamente e manteve-se elevada por cerca de 10 anos. Com o intuito de reduzir e postergar a exposição das crianças ao glúten alimentar, mudanças de âmbito nacional nas práticas de alimentação infantil foram adotadas. Após a implantação dessas medidas, houve declínio na incidência da DC, alcançando níveis prévios. Essa “epidemia sueca” deu origem à hipótese de que a introdução de grandes quantidades de glúten, logo após a cessação do aleitamento materno, seria a responsável pelo fracasso do desenvolvimento de tolerância imunológica ao glúten naquelas crianças.⁴

De acordo com Norris et al. (2005, p. 2344), na cidade de Denver nos EUA, um estudo longitudinal de coorte de crianças encontrou a introdução precoce do glúten na dieta (antes de seis meses, mas, principalmente nos três primeiros meses de vida) como fator de risco para o desenvolvimento da DC.¹⁴

Em conjunto, os estudos sugerem que existe um intervalo de tempo para que o organismo possa desenvolver a tolerância ao glúten, fazendo com que o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês seja a melhor proteção contra a DC na infância. Entretanto, não se sabe, em última análise, se essa prática poderá impedir o desenvolvimento da DC ou de qualquer doença autoimune ao longo da vida.⁴

Ivarsson et al. (2003, p. 38) constataram que o risco também aumenta com o número de infecções GI antes dos seis meses de idade, bem como entre crianças nascidas de março a julho (2005, p. 432). Esta influência sazonal foi consistentemente demonstrada ano após ano na “epidemia sueca”.^{15,16}

Grande interesse pela capacidade do rotavírus de estimular o desenvolvimento da doença ocorreu depois que um estudo, realizado por Stene et al. (2006, p. 2335),

mostrou que essas frequentes infecções aumentaram o risco da DC em 54 casos de crianças menores de quatro anos de idade.¹⁷

Recentemente, os papéis da IL-15 e da flora bacteriana no ID proximal despertam atenção como fatores precipitantes da doença. Tanto a desregulação dos mecanismos imunológicos em resposta ao alimento e aos antígenos microbianos quanto a relação desses mecanismos com doenças GI e sistêmicas são temas de investigações em andamento.^{18,19}

4 CLÍNICA

A apresentação clínica da DC varia desde a forma assintomática à desnutrição grave (Tabela 2). Portanto, ela é comumente dividida em subtipos clínicos. Assim teremos: DC clássica ou típica (predomínio de sintomas GI), oligossintomática (sintomas GI leves), clinicamente silenciosa (ausência de qualquer sintoma com triagem sorológica positiva) e atípica (presença de sintomas extraintestinais).^{2,3}

Tabela 2 – Características Clínicas da Doença Celíaca

SINTOMAS	MANIFESTAÇÕES EXTRAIESTINAIS	CONDIÇÕES ASSOCIADAS
Gastrointestinal Diarreia Dor abdominal Distensão abdominal Constipação Deficiência Nutricional Anemia por: Deficiência de Ferro Deficiência de Folato Deficiência de Vitamina D Raquitismo Hipocalcemia Deficiência de Vitamina K Coagulopatia Crescimento Baixa Estatura Puberdade Tardia	Artrite Estomatite Aftosa Dermatite Herpetiforme Osteoporose/Osteopenia Elevações de transaminases Infertilidade Abortos recorrentes Neurológicas Ataxia Epilepsia Psiquiátricas Ansiedade Depressão	Diabetes mellitus tipo 1 Tireoidite autoimune Síndrome de Down Síndrome de Turner Deficiência de IgA Nefropatia por IgA

Fonte: BARKER, J M e LIU E (2008 - modificado)

Mais de 80% dos portadores de DC detectada por meio de sorologia não apresentam sintomas clássicos ou típicos.² Sintomas clínicos leves ou inespecíficos como fadiga, cefaleia e artralgia são comuns. Tais fatos justificam o retardo no diagnóstico da doença, que muitas vezes é feito apenas na idade adulta.^{4,13}

Isto posto, a forma clássica passou a ser referida como a ponta do "iceberg" da DC a partir do reconhecimento de outras apresentações clínicas.^{1,6}

Como as manifestações não clássicas foram encontradas com mais frequência nas últimas décadas; a DC é, atualmente, considerada uma desordem multissistêmica e não apenas uma doença restrita ao trato GI.³

4.1 MANIFESTAÇÕES CLÁSSICAS OU TÍPICAS

A DC clássica ou típica é caracterizada pela presença de sintomas GI como dor abdominal em cólica de intensidade moderada a severa, frequentemente associada à dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, alteração dos hábitos intestinais (diarreia ou constipação), flatulência, má absorção de nutrientes, perda de peso e fraqueza.^{1,3,4}

Os referidos sintomas são comuns nos serviços de atenção primária, com incidência anual de 35 a 40 por 1000 indivíduos.⁷ Nessas pessoas as atividades cotidianas e a qualidade de vida podem ser seriamente comprometidas. Diante disso, o médico assistente do setor primário deve buscar distinguir pacientes com distúrbios GI funcionais daqueles com doença orgânica, como a DC. Estima-se que a prevalência da DC nos portadores de queixas GI nos serviços de base seja de 2 a 4%.⁷

Vale ressaltar que até 50% dos adultos celíacos cursam, predominantemente, com constipação, muitas vezes refratária a qualquer tipo de terapia.^{3,20} Nota-se, ainda, que até 30% dos pacientes celíacos têm sobrepeso ou mesmo obesidade.^{3,13}

Indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável (SII) reportam sintomas semelhantes aos encontrados na DC clássica.^{1,10} Em abril de 2009, Ford et al. (2009, p. 651-652) estimaram, por meio de estudo de revisão sistemática com meta-análise, a prevalência de DC em pacientes com critérios diagnósticos de SII. Dos 4.204 indivíduos incluídos nos 14 estudos selecionados, 2.278 (54%) possuíam critérios de SII. Ao fim do estudo, os autores concluíram que a taxa de DC comprovada por biópsia duodenal foi de 4% nos indivíduos com critérios de SII e o odds ratio (OR) para DC nesses pacientes é 4 vezes maior em relação ao grupo controle. Ainda

assim, somente o National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines in the United Kingdom recomenda a exclusão da DC antes de firmar o diagnóstico de SII. Tal situação pode ser explicada pelo fato de que, dependendo do critério utilizado, a percentagem da SII na comunidade pode chegar a 20%, cabendo avaliar o custo-benefício da triagem da DC em todas estas pessoas.¹⁰

4.2 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A DC oligossintomática está fortemente associada com anemia ferropriva, osteoporose e comprometimento do bem-estar e da qualidade de vida.^{2,6,7} Enquanto isso, alguns portadores de DC silenciosa podem desenvolver deficiências isoladas de nutrientes específicos (como ferro, ácido fólico ou cálcio).^{9,13} Já na forma atípica frequentemente se observam outras doenças autoimunes concomitantes – por exemplo: DH, tireoidites, DM1 e colite microscópica.^{2,3,6,7,13}

4.3 DOENÇAS ASSOCIADAS E FATORES DE RISCO

Várias doenças autoimunes têm sido historicamente relacionadas à DC (Tabela 3). Mecanismos propostos para a associação incluem regulação anormal da permeabilidade intestinal e aumento da produção de Ac na vigência da inflamação crônica.⁴

Um grande estudo multicêntrico de Fasano et al. (apud Barton e Murray, 2008, p. 1), realizado em 2003, nos EUA, mostrou maior prevalência de DC em grupos de alto risco, incluindo portadores de DM1, Síndrome de Sjögren (SS) e osteoporose.⁴ Parentes de primeiro grau de doentes celíacos têm prevalência de DC entre 4 e 12%. O risco também parece ser maior entre os parentes de segundo grau.³ O estudo de Cataldo e Marino (apud Barton e Murray, 2008, p. 3) corrobora esse dado, mostrando que cerca de 20% dos parentes dos doentes celíacos apresentavam DC silenciosa. Além disso, os autores encontraram maior prevalência (4,8%) de outras doenças autoimunes nos parentes de primeiro grau de pacientes com DC em comparação aos parentes de primeiro grau do grupo controle (0,86%).⁴ Por fim, outros grupos de alto risco reconhecidos incluem os portadores de Síndrome de Down, de Turner e de William.^{1,3}

Tabela 3 – Condições Associadas à Doença Celíaca

DOENÇAS ASSOCIADAS E FATORES DE RISCO	
Parentes de primeiro grau Doenças endócrinas Diabetes mellitus tipo 1 Doenças autoimunes da tireóide Alopecia areata Doenças neurológicas Ataxia cerebelar Epilepsia Neuropatia periférica Esclerose múltipla Doenças hepáticas Cirrose biliar primária Hepatite autoimune Colangite autoimune Hipertransaminasemia idiopática Doenças reumatológicas Artrite reumatóide Síndrome de Sjögren	Síndromes de Down e de Turner Deficiência seletiva de IgA Doenças cardíacas Cardiomiopatia dilatada idiopática Miocardite autoimune Doenças cutâneas Dermatite herpetiforme Psoríase Vitiligo Outras Anemia ferropriva Osteoporose Aumento do risco de fraturas Infertilidade Amenorréia Defeitos do esmalte dentário Depressão e ansiedade Astenia crônica

Fonte: RODRIGO L (2006 - modificado)

Caselas et al. (2008, p. 48) – através de estudo multicêntrico, transversal, prospectivo – avaliaram 163 pacientes celíacos em DLG e 177 recém-diagnosticados. Os autores observaram que as formas não clássicas mais prevalentes foram anemia (32%), lesões cutâneas (9%) e hipertransaminasemia (6%). Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam outras doenças associadas, como depressão (11,1%), artropatia inflamatória crônica (8%), tireoidopatia (7%), DM1 (5%) e deficiência de imunoglobulina (Ig) A (3%).⁵

4.3.1 Dermatite herpetiforme

A DH é uma doença pruriginosa crônica, caracterizada pela presença de erupções papulo-vesiculares simétricas, amplamente distribuídas pelo corpo, em especial nos punhos, antebraços, cotovelos, região glútea, joelhos e couro cabeludo. As lesões evoluem com formação de crostas e podem deixar cicatrizes e

hiperpigmentações.^{3,4,9,21} Essa lesão dermatológica tende a acometer mais homens do que mulheres (proporção de 2:1).²¹

A DH afeta cerca de 15 a 25% dos doentes celíacos e sua presença é conhecida como “cartão de apresentação” da intolerância ao glúten.³ Na verdade, a DH é a manifestação extraintestinal mais comum da DC.⁹

O diagnóstico é feito por meio da reação de imunofluorescência, com visualização de depósitos granulares de IgA na junção dermoepidérmica de fragmento obtido pela biópsia da região que circunda a lesão.⁴

A DLG é o tratamento de escolha, mas pode incluir medicações como dapsona para induzir a regressão das lesões.^{3,4}

4.3.2 Diabetes mellitus tipo 1

Cerca de 40 estudos – realizados em centros europeus, norte-americanos e ingleses – demonstraram, por meio do rastreamento sorológico, alta prevalência de DC entre portadores de DM1 (média de 4,1%).⁴

Barker e Liu (2008, p. 7) descrevem taxas ainda maiores. Eles concluem que 5 a 10% dos diabéticos do tipo 1 têm sorologia positiva para DC. Destes, 75% apresentam anormalidades na biópsia do ID. A presença de Ac marcadores de DC pode ser identificada desde o diagnóstico de DM1. Isso sugere que as duas doenças podem ter início simultâneo ou, pelo menos, próximo.¹

Cumpramos ressaltar que cerca de metade dos pacientes celíacos com DM1 não apresenta sintomas GI, enquanto o restante tem DC oligossintomática.³ Em estudo de coorte de base populacional na Suécia, Ludvigsson et al. (apud Barker e Liu, 2008, p. 7) avaliaram 9.243 crianças e adolescentes com DC. Os autores concluíram que, nos participantes com idade inferior a 20 anos, o OR de DM1 foi de 2,4% [IC 95%: 1,9-3,0; $p < 0,001$].²² Apesar do reconhecimento da forte associação entre ambas as doenças, não dispomos, até o momento, de evidências sobre a necessidade de rastreamento de DC em todos os portadores de DM1.⁴

Portanto, é de salutar importância que os profissionais de saúde tenham alto nível de suspeição de modo a não postergar o diagnóstico da intolerância ao glúten. Por fim, frisamos que a DLG não interfere no controle glicêmico dos pacientes celíacos com DM1.³

4.3.3 Doenças da tireóide

Alta prevalência de DC entre portadores de tireoidopatias autoimunes é descrita na literatura, com taxas que variam de 2 a 7,8%. De acordo com Barton e Murray (2008, p. 5), o hipertireoidismo afeta, em média, 2,3% dos adultos celíacos, enquanto o hipotireoidismo ocorre em 2,6% deles.⁴

Na Holanda, um estudo de série realizado em 2007 por Hadithi et al. (apud Barker e Liu, 2008, p. 8) com 104 portadores de Tireoidite de Hashimoto encontrou Ac anti-TGt (ATGt) positivos em 7,6% dos participantes, além de achados histológicos compatíveis com DC em 4,8%. Na mesma pesquisa, 184 doentes celíacos foram avaliados quanto à função tireoidiana. Nesse grupo, o hipotireoidismo foi encontrado em 12% dos integrantes, com pesquisa de Ac associada a tireoidopatias positivas em 21%.¹

Um estudo caso-controle realizado em crianças italianas por Ansaldi et al. em 2003 (apud Rodrigo, 2006, p. 6589) encontrou alta prevalência de tireoidopatia autoimune em portadores de DC (26,2%) em comparação ao grupo controle (10%), com $p = 0,001$. Dentre os afetados por desordens autoimunes da tireóide, 2,4% apresentavam hipertireoidismo; 8,1% hipotireoidismo e 15,7% eutireoidismo.²³

Destarte, ainda que não haja evidências para justificar a pesquisa de DC em tireoidopatas, todos esses resultados respaldam a recomendação da análise da função tireoidiana (tanto no momento do diagnóstico quanto ao longo do acompanhamento) dos doentes celíacos.^{4,23} Lembramos que além de fortemente associados à DC, os distúrbios da tireóide podem explicar a fadiga e outros sintomas constitucionais em adeptos da DLG.⁴

4.3.4 Deficiência de IgA

A prevalência de DC entre os portadores de deficiência de IgA é 10 vezes maior quando comparada aos controles.^{1,24} Por conseguinte, a dosagem dos títulos de IgA total é geralmente recomendada quando se busca o diagnóstico de DC, evitando, assim, resultados falso negativos na triagem.⁴

Ademais, estudos mostraram que, na vigência de deficiência de IgA, a DC silenciosa ocorre com maior frequência e, geralmente, se associa com doenças alérgicas (incluindo asma, dermatite atópica, alergias GI).⁴

4.3.5 Doenças hematológicas

A DC é uma causa frequente de distúrbios hematológicos. O hipoesplenismo e a anemia podem ser as complicações mais comuns. A DC associada ao hipoesplenismo raramente cursa com graves infecções. De toda forma, recomenda-se imunizar os pacientes contra bactérias encapsuladas.²⁴

A prevalência de anemia em doentes celíacos recém-diagnosticados varia entre 12 e 69%, dependendo do estudo consultado. A redução dos níveis de hemoglobina é frequentemente secundária à deficiência de ferro, todavia as carências de folato, vitamina B12 e outros micronutrientes também podem originá-la.²⁴

O estudo de Dickey et al. (apud Barton e Murray, 2008, p. 7) demonstrou que, apesar do déficit de vitamina B12 estar presente em 12% dos 159 pacientes celíacos estudados, não houve aumento na taxa de anemia perniciosa na vigência de DC. Isso sugere que a associação entre as duas doenças é fraca e que a carência vitamínica ocorre por outros fatores que não a anemia perniciosa.⁴

Várias pesquisas da Europa e EUA sugeriram que a anemia por deficiência de ferro pode ser a única manifestação da DC na ausência de diarreia. Tal associação é especialmente forte naqueles que não respondem à reposição de ferro por via oral. Estima-se que a incidência de DC em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) para esclarecimento de anemia ferroriva gira em torno de 3 a 12%. Desta

forma, os clínicos devem considerar a DC como uma causa possível, embora incomum, de anemia inexplicada.³

4.3.6 Distúrbios neuropsiquiátricos

Calcula-se que 10 a 12% dos doentes celíacos apresentam sintomas neurológicos como ataxia cerebelar, neuropatia periférica, convulsões, mielopatias e esclerose múltipla, além de perda cognitiva, demência, miopatia e migrânea.^{1,3,4}

Está claro que a ligação entre DC e distúrbios neurológicos se deve, em parte, à herança genética, sendo mais implicada a região HLA do cromossomo 6. Além da predisposição genética, fatores imunológicos também contribuem para sua ocorrência, tais como reatividade cruzada de células T ou de Ac contra autoantígenos.³

A "ataxia do glúten" está relacionada a altos títulos de Ac anti-gliadina (AG), contudo independe da presença de enteropatia. Nesses casos, 24% dos indivíduos têm evidência de DC, mas apenas 13% apresentam sintomas. Acredita-se que tais Ac façam reação cruzada com epítopos das células de Purkinje cerebelares. Ademais, cerca de 9% dos portadores da neuropatia axonal periférica apresentam DC. Cabe ressaltar que essa doença (denominada "neuropatia do glúten" por alguns autores) também pode ocorrer na ausência da enteropatia. A adesão à DLG pode atenuar os sintomas.⁴

No estudo de Zenick et al. (2004, p. 1672-1676) com mais de 300 crianças, das quais 111 tinham DC, aproximadamente 50% dos indivíduos do grupo celíaco tiveram, pelo menos, uma anormalidade neurológica em comparação a 20% do grupo controle. Hipotonia, atraso no desenvolvimento, epilepsia, ataxia e cefaleia foram relatados em taxas maiores no grupo DC comparado ao controle. A maioria das desordens neurológicas relatadas não melhoraram com a DLG.²⁵

4.3.7 Doenças hepáticas

Discreta hipertransaminasemia (HT) na ausência de doença hepática primária pode ocorrer em parte dos pacientes celíacos não tratados, com desenvolvimento de inflamação periportal leve que se resolve com DLG. Muitas pesquisas demonstraram, de forma consistente, a forte relação entre doença celíaca nos portadores de cirrose biliar primária (1,3 a 7%) e hepatite autoimune (4 a 6,4%, especialmente em adultos).⁴ Além disso, um recente estudo de coorte, publicado por Ludvigsson et al. em 2006 (apud Barton e Murray, 2008, p. 5), demonstrou que o risco de colangite esclerosante primária é 4 a 8 vezes maior nos portadores de DC.⁴

Em 2002, Farre et al. (apud Rodrigo, 2006, p. 41) fizeram um estudo prospectivo de 114 pacientes pediátricos com intolerância ao glúten (dos quais 60% apresentavam a forma clássica e 40% a atípica) e encontraram HT em 32% no momento do diagnóstico. Em 4,3%, a HT era a única manifestação. Os pacientes com HT eram mais jovens ($2,9 \pm 0,4$ anos) do que os com transaminases normais ($5,1 \pm 0,5$ anos), com $p = 0,007$. A idade mais jovem foi significativamente associada com HT (OR = 0,8; $p = 0,039$). Todos os pacientes que aderiram à DLG tiveram as aminotransferases normalizadas dentro de, em média, um ano.³

Nessa perspectiva, o teste de DC deve ser incluído nas estratégias de investigação de HT. Como o número de falsos positivos para Ac ATGt é mais alto entre os portadores de doenças hepáticas, recomenda-se o uso do Ac anti-endomísio (EMA), mais específico nessas circunstâncias.⁴

4.3.8 Doenças reumatológicas

Vários estudos descrevem forte associação entre SS e DC. Dependendo do método diagnóstico utilizado, a prevalência da intolerância ao glúten nos portadores de SS pode ser de 4,5 até 14,7%.⁴ Baixos títulos de Ac ATGt também são frequentemente detectados em pacientes com lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.⁴

Lubrano et al. (apud Barton e Murray, 2008, p. 4) demonstraram que a artrite autoimune, envolvendo tanto o esqueleto axial quanto o periférico, acometeu 26%

dos 200 adultos celíacos estudados.^{1,4} Pesquisadores evidenciaram aumento da prevalência de DC entre jovens acometidos por artrite juvenil idiopática (6,7%) e artrite crônica juvenil (2,5%). Entretanto, essa associação não deve ser extrapolada para artrite reumatóide do adulto.⁴

Estudos mais recentes, como o publicado por Fasano et al. em 2003 (apud Barker e Liu, 2008, p. 3), sugerem uma proporção muito menor de artrite entre doentes celíacos (1%). Todavia, destacamos que os resultados dependem das técnicas diagnósticas utilizadas, bem como da população de doentes celíacos selecionados.¹ A artrite é muitas vezes descrita como um processo agudo e não erosivo, que geralmente se resolve com a instituição de DLG.¹

4.3.9 Colite microscópica

Recentes relatos de caso e séries têm mostrado a ocorrência simultânea de DC e colite microscópica, tanto nas formas colagenosas quanto linfocíticas. Avalia-se que quase 30% dos doentes celíacos podem ter evidências histológicas da doença.⁴ De acordo com Chande et al. (2008, p. 686), 15 a 20% dos portadores de colite microscópica estudados apresentavam DC. Por esse motivo, os autores recomendam o rastreamento de DC em tais pacientes.²⁶

4.3.10 Outras doenças

Portadores de Síndrome de Down, Turner e William têm maior risco de DC. A sorologia de DC é positiva em 4 a 6% das meninas com Síndrome de Turner e o diagnóstico pode ser feito antes dos 4 anos de idade. Diretrizes de prática clínica para o cuidado dessas pacientes foram publicadas recentemente. A primeira dosagem de Ac ATGt da DC é recomendada aos 4 anos, além da repetição desse teste a cada 2 a 5 anos. Na Síndrome de Down, a intolerância ao glúten durante a infância tem taxas semelhantes às da Síndrome de Turner. Muitas dessas crianças são oligo ou assintomáticas. As diretrizes atuais recomendam avaliação sorológica entre 2 e 3 anos de idade e sua repetição na adolescência.¹

5 SOROLOGIA

A avaliação sorológica constitui importante passo na triagem de indivíduos com suspeita de DC. Todavia, seu uso isolado é inadequado para o diagnóstico, pois resultados falso-negativos podem ocorrer, especialmente na presença da deficiência de IgA e em crianças.¹³ Além disso, ainda que os títulos de Ac tenham alguma relação com a severidade histológica ou clínica, eles não possuem sensibilidade suficiente para a detecção precoce de pequenas exposições ao glúten. Não obstante, também carecem de sensibilidade para avaliar os efeitos do tratamento devido ao seu longo tempo de meia vida (no mínimo 30 dias).²

Contudo, os testes sorológicos têm importância indiscutivelmente reconhecida no rastreamento da DC. Isso se justifica pelas dificuldades diagnósticas inerentes às apresentações leves ou silenciosas da doença, que, sem o emprego da sorologia, podem retardar o reconhecimento da patologia nos grupos de maior risco, expondo os indivíduos às complicações da DC não tratada.⁴

Os exames são baseados na pesquisa de Ac direcionados contra o glúten – Ac tipos IgA e IgG AG e anti-peptídeos desamidados de gliadina (PDG) – ou contra autoantígenos – Ac tipo IgA-EMA e Ac tipos IgA e IgG ATGt. Para avaliar o impacto de cada estratégia rumo ao diagnóstico da DC, van der Windt et al. (2010, p. 1738-1745) realizaram revisão sistemática de 16 estudos selecionados. Em 14 deles, os seguintes testes foram empregados (de forma isolada ou combinada) no rastreamento: IgA-AG (6 estudos); IgG-AG (5 estudos); IgA-EMA (8 estudos); IgA-ATGt (7 estudos); IgG-ATGt (3 estudos) e Ac PDG (1 estudo). Indivíduos portadores de deficiência total de IgA foram identificados em 10 das pesquisas. Esse fato tem grande relevância, pois pode levar a resultados erroneamente negativos no rastreamento, dependendo do método empregado.⁷

A IgA-AG mostrou alta especificidade (70 a 98%; razão de verossimilhança (RV) negativa de 0,14-0,55), mas sensibilidade variável (46 a 87%; RV positiva de 2,59-41,9), impedindo o agrupamento estatístico dos resultados.

A especificidade da IgG-AG foi alta em muitas pesquisas (80 a 99%; RV negativa de 0,08-0,76), mas a sensibilidade também teve grande variação (25 a 93%; RV positiva 4,38-18,6).

Resultados homogêneos permitiram estimar sensibilidade em torno de 90% (IC 95% 80-95%) e especificidade de 99% (IC 95% 98-100%) da IgA-EMA (RV positiva de 171; RV negativa de 0,11). Esses números demonstram a excelente acurácia do teste, com valor preditivo positivo (VPP) de 90% e valor preditivo negativo (VPN) de 99%.

Achados também homogêneos demonstraram a boa performance da IgA-ATGt (sensibilidade de 89% [IC 95% 82-94%] e especificidade de 98% [IC 95% 95-99%], com RV positiva de 37,7 e RV negativa de 0,11), com VPP de 72% e VPN de 99%.

Em contrapartida, o desempenho da IgG-ATGt não é tão bom, com sensibilidade variável (27 a 100%; RV positiva de 8,8 a 12,7) apesar da alta especificidade (77 a 95%; RV negativa de 0,06 a 0,74). Do mesmo modo, tanto a pesquisa de IgA-PDG quanto a de IgG-PDG ou ambos têm alta especificidade (94%; RV negativa de 0,26 a 0,35) e baixa sensibilidade (65 a 75%; RV positiva de 13,3 a 40,4).

Os autores concluem que a positividade dos testes IgA-ATGt e IgA-EMA oferecem resultados otimizados, com sensibilidade de 81%, especificidade de 99%, RV positiva de 121 e RV negativa de 0,19. Cumpre destacar que apesar de possuir melhor desempenho, o IgA-EMA é mais caro, complexo e operador dependente.⁷

Pela inferioridade da eficácia do teste IgA-AG, seu uso é cada vez menor. Hoje, as avaliações mais empregadas são IgA-ATGt e IgA-EMA (Tabela 4).

Atenção deve ser dada ao fato de que a presença dos Ac tem correlação com o grau de lesão intestinal. Acrescenta-se que muitos estudos demonstraram a redução de sua sensibilidade na vigência de mucosa duodenal com pouca ou nenhuma alteração.³

Tabela 4 – Testes Sorológicos da Doença Celíaca

ANTICORPO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Anti-gliadina	79 - 90%	82 - 95%
Anti-endomísio	85 - 98%	97 - 100%
Anti-transglutaminase tecidual (IgA)	95 - 98%	94 - 95%
Anti-gliadina desamidada (IgG/IgA)	95 - 98%	94 - 98%

Fonte: BARKER, J M e LIU E (2008 - modificado)

6 HISTOLOGIA

A confirmação diagnóstica da DC é feita por meio da análise histopatológica de fragmentos de ID obtidos pela EDA. Esse exame é considerado padrão-ouro pela maioria dos autores (Tabela 5).^{1,27} Existem dados conflitantes sobre a distribuição das lesões secundárias à DC ao longo do ID.

Tabela 5 – Alterações da Biópsia na Doença Celíaca do Adulto

LESÃO GRAVE

Vilosidades ausentes ou rudimentares, hiperplasia de criptas (sem hipoplasia), aumento do índice mitótico nas células da cripta, aumento de células linfóides na lâmina própria, linfocitose intraepitelial, células epiteliais cuboidais (em vez de colunares)

Outros termos utilizados: criptas hiperplásicas e atrofia vilositária

Outras denominações: lesão Marsh 3 ou fase destrutiva

LESÃO MODERADA

Anormalidades similares, mas com alterações vilositárias menos pronunciadas
Severidade variável de distorção arquitetônica

Outras denominações: lesão Marsh 2 ou fase hiperplásica

LESÃO LEVE

Vilosidades permanecem inalteradas ou com alterações mínimas no tamanho, com perda de polaridade das células epiteliais e aumento acentuado dos linfócitos intraepiteliais

Celularidade da lâmina própria ligeiramente aumentada

Severidade variável de distorção arquitetônica

Outras denominações: lesão Marsh 1 ou fase infiltrativa

Fonte: FREEMAN HJ (2008 – modificado)

Enquanto alguns autores afirmam ser rara a coexistência de áreas de mucosa lesada com áreas de mucosa normal, outros descrevem que o padrão típico dessa enteropatia é a distribuição desigual e fragmentada das alterações.^{3,27} As modificações arquiteturais – que acometem tanto mucosa quanto submucosa – tendem a ser mais graves no duodeno e jejuno proximal e mais leves, ou até mesmo ausentes, no íleo.^{13,27} Alguns pesquisadores relatam que outros sítios (como esôfago e cólon) também podem ser afetados.²⁷ Entretanto, cumpre ressaltar que

biópsias íleo-colônicas não podem excluir a doença e raramente, se não nunca, têm valor diagnóstico.¹³

Para minimizar o risco de resultados falso-negativos, recomenda-se a coleta de, pelo menos, 4 a 6 amostras bem orientadas na segunda porção duodenal, próximas à ampola de Vater. A arquitetura do tecido deve ser analisada, em detalhes, por um patologista experiente e interessado nessa condição.³

A análise morfométrica da mucosa do ID – particularmente a avaliação do índice altura das vilosidades/profundidade das criptas (Vh/Cd) e a contagem de LIE – é o método de referência para análise quantitativa dos danos induzidos pelo glúten. A contagem de LIE é considerada o parâmetro mais sensível da enteropatia celíaca. Em contrapartida, Catassi et al. (2007, p. 160-165) – em estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, prospectivo, randomizado – concluíram que o Vh/Cd reflete, com maior acurácia, os danos induzidos pelo glúten.¹²

A graduação da lesão mucosa na DC é feita, frequentemente, de acordo com os critérios de Marsh modificados por Oberhuber (ANEXO A).^{1,3,7,13,27} O uso rotineiro dessa classificação é de grande valia, pois pode reconhecer casos duvidosos e DC oculta. Deve, então, ser sempre utilizada no estudo da biópsia duodenal em indivíduos pertencentes aos grupos de risco para DC.^{1,3,27}

Na fase pré-infiltrativa (Marsh 0), a biópsia do ID é normal, com mucosa íntegra e pouco ou nenhum aumento de LIE.³ Quando a relação entre LIE e células epiteliais é maior que 30/100, mas a arquitetura epitelial está preservada, caracteriza-se a fase infiltrativa (Marsh 1) da DC.³ Cabe dizer que, ainda que o aumento dos LIE seja tipicamente encontrado nessa enteropatia, sua presença isolada é insuficiente para estabelecer o diagnóstico da DC.^{1,3,27}

A presença simultânea de infiltrado inflamatório na lâmina própria, hiperplasia de criptas e vilos preservados corresponde à fase hiperplásica (Marsh 2). No momento em que tem início a atrofia de vilos, o diagnóstico de DC pode ser estabelecido. Esta fase, denominada destrutiva (Marsh 3), é subdividida em três categorias de acordo com o grau de atrofia vilositária: leve (Marsh 3a); subtotal (Marsh 3b) e total (Marsh

3c).³ Encontradas notoriamente na DC clássica, lesões tipo Marsh 3 têm lâmina própria infiltrada por células plasmáticas, linfócitos, grande aumento de LIE, hiperplasia de criptas com aumento do índice mitótico, perda progressiva da polarização celular (epitélio cuboidal) e vilos rudimentares.^{1,3,7,13}

Por fim, na fase hipoplásica (Marsh 4), há atrofia completa e irreversível da mucosa intestinal – que se torna plana, desprovida de vilos e com criptas hipoplásicas – e forte associação com transformações neoplásicas. Por sorte, lesões nesse estágio são raramente encontradas.^{3,27}

Com o advento dos testes sorológicos e seu uso frequente na prática clínica, alterações precoces e, portanto, menos características de DC (Marsh < 3) têm sido cada vez mais apreciadas.¹³ Nos casos em que os testes sorológicos são positivos mas os achados histológicos não comprovam a doença, o diagnóstico de DC não pode ser afastado, já que as alterações podem representar a fase inicial da enteropatia sensível ao glúten. Nesses casos, dizemos que a DC é fortemente suspeita, havendo recomendação de prosseguir a investigação através da tipagem HLA.^{1,3}

É interessante informar que a presença de Ac séricos tem correlação com o grau de atrofia vilositária e, portanto, pacientes celíacos com danos intestinais leves podem ter sorologia negativa. Isso é importante principalmente nos cuidados primários, onde a intensidade da lesão tende a ser menor levando à perda de diagnósticos.¹ Ademais, deve se ter em mente que os sintomas da doença parecem ter relação com o comprimento da região acometida e não com a gravidade da lesão. Destarte, insultos que comprometem a capacidade compensatória inerente do ID – como aumento da extensão da lesão da DC, isquemia e intestino curto – podem revelar a DC previamente compensada.²⁷

7 DIAGNÓSTICO

Muitos pacientes não têm a DC reconhecida. Isso é particularmente explicado pela falta de sintomas naqueles com DC latente ou silenciosa. Todavia, a identificação da DC sintomática também é complicada pelo amplo e inespecífico espectro de sintomas apresentados. Apesar da dificuldade, o diagnóstico da DC é de grande importância, pois a instituição da DLG normalmente resolve os sintomas e pode evitar complicações a longo prazo.⁷

Dada a grande frequência de queixas GI, a aplicação do rastreamento sorológico em todos esses indivíduos é tanto desnecessária quanto ineficaz.⁷

A pesquisa de gordura fecal de 72 horas é um acurado teste quantitativo da má absorção, contudo, muitos pacientes com DC não têm esteatorreia. Igualmente, sensibilidade e especificidade dos testes de tolerância oral a carboidratos, como a absorção de D-xilose, são baixas, mesmo em pacientes com DC clássica.²

Assim, a estratégia diagnóstica recomendada é o rastreamento sorológico da IgA-EMA ou IgA-TGt em pacientes de risco para DC e, na vigência de resultados positivos, confirmação do diagnóstico por meio de biópsia de ID proximal pela EDA.⁷

Histologia duodenal mostrando aumento de LIE, hiperplasia de criptas e algum grau de atrofia vilositária, acompanhada por sinais clínicos e parâmetros laboratoriais de má absorção, podem ser considerados padrão-ouro no diagnóstico e na avaliação da gravidade da DC.² Atualmente, consideramos a biópsia do ID essencial para o diagnóstico de DC, entretanto se reconhece a multiplicidade de entidades que podem apresentar achados histológicos semelhantes (Tabela 6). Por esta razão, é imperativo que haja a comunicação franca e regular entre o clínico e o patologista.²⁷

Em estudo de revisão sistemática, van der Windt et al. (2010, p. 1740) demonstraram que o desempenho dos sintomas GI em prever a DC é amplamente variável. A diarreia, por exemplo, apresentou sensibilidade entre 27 e 86% e especificidade entre 21 e 86%. Os resultados dos outros sintomas (constipação,

perda de peso, dor abdominal, náusea e flatulência) também mostraram substancial heterogeneidade. A RV próxima a 1,00 indica a má performance dos sintomas GI na identificação da DC. Conforme esperado, os autores concluíram que apenas queixas abdominais não possuem acurácia suficiente para o diagnóstico.

Tabela 6 – Diagnósticos Histopatológicos Diferenciais da Doença Celíaca

DESORDENS	TRATAMENTO
Doenças infecciosas	
Gastroenterite infecciosa (raramente em adultos)	Resolução espontânea
Infecções (como parasitas, protozoários ou micobactérias)	Tratar a infecção específica
Espru tropical	Antibiótico e ácido fólico
Doença de Whipple	Antibiótico
Deficiências	
Nutrientes (zinco, vitamina B e ácido fólico)	Repor os nutrientes específicos
Desnutrição e Kwashiorkor	Dieta protéica adequada
Síndromes de imunodeficiência	Não conhecido; Tratar infecções
Outras	
Linfangiectasia intestinal	Não conhecido
Doença de Crohn (incluindo o duodeno)	Sintomáticos; Causa desconhecida
Doença enxerto versus hospedeiro	Terapia contra rejeição do enxerto
Doenças imunoproliferativas (Linfoma)	Quimioterapia
Macroglobulinemia	Quimioterapia
Síndrome de Zollinger-Ellison com aumento da acidez	Terapia antissecretora
Lesão do intestino delgado induzida por drogas (como anti-inflamatórios)	Remover o agente agressor

Fonte: FREEMAN HJ (2008 – modificado)

Então, diante da suspeita de DC, as avaliações sorológicas da IgA-TGt e IgA-EMA apresentam bom desempenho e são os testes de escolha para o rastreamento.⁷

Como deficiência de IgA ocorre em cerca de 1,7 a 2,6% dos doentes celíacos (cujo risco da deficiência é 10 a 15 vezes maior que na população geral), recomenda-se, também, a dosagem de IgA total no rastreamento da DC. Se a deficiência de IgA for encontrada, a avaliação sorológica deverá ser feita pela mensuração da IgG-TGt. Nos casos em que a sorologia é negativa, mas a suspeita clínica é alta, a biópsia intestinal também é recomendada.³

A resposta clínica à DLG é geralmente refletida pela resolução da diarreia e pelo ganho de peso. A normalização das alterações histológicas tem início nas regiões distais e progressão em sentido proximal. A completa recuperação da arquitetura duodenal pode demorar meses ou anos.¹³

Rodrigo (2006, p. 6588) apresentou uma proposta de algoritmo para o diagnóstico de DC, apresentado abaixo (Figura 3).³

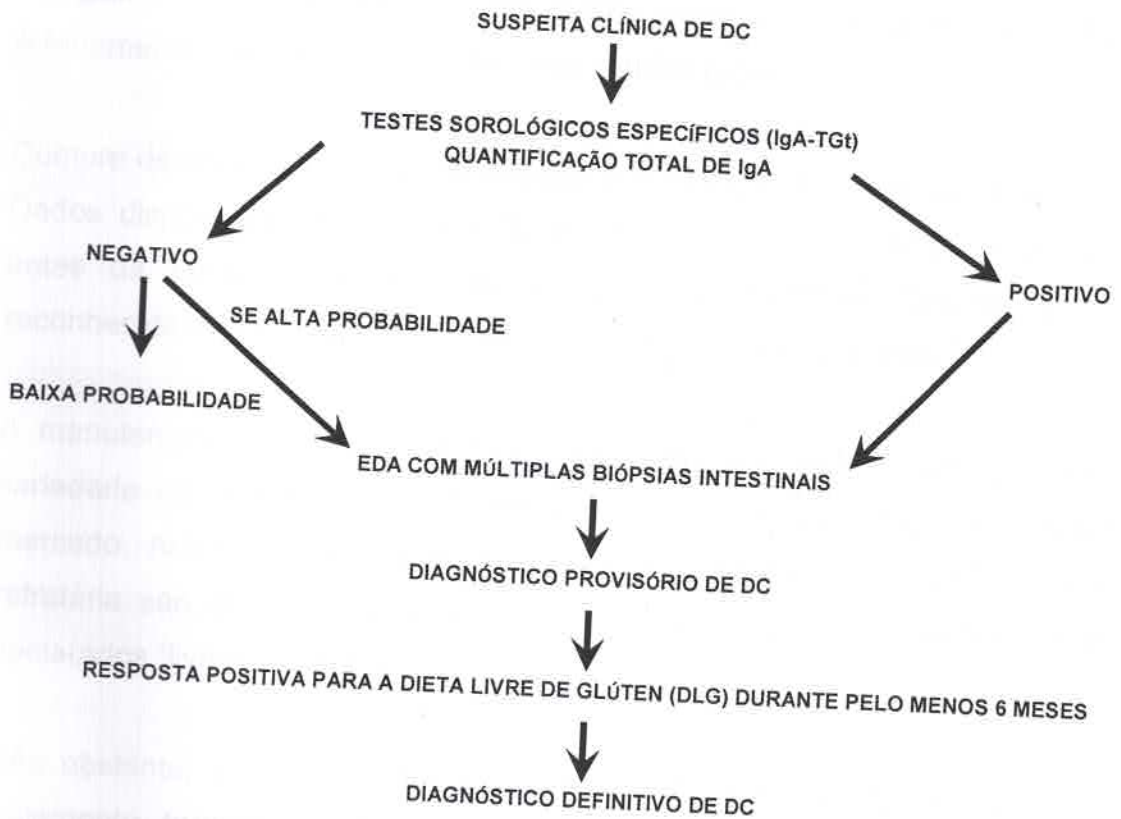


Figura 3 – Algoritmo para Avaliação de Pacientes com Suspeita de Doença Celíaca
Fonte: RODRIGO (2006 - modificado)

8 TRATAMENTO

A aderência a uma dieta rigorosamente livre de glúten é o único, efetivo e disponível tratamento da DC. Para tanto, é necessária a retirada do trigo, cevada e centeio – bem como de todos os produtos feitos com esses grãos – da dieta.^{2,3,18}

É fácil inferir que tamanha adaptação dietética tem muitas dificuldades inerentes, sobretudo ao considerar que a alimentação moderna – em especial, a do Ocidente – é fortemente baseada em produtos que contêm glúten.

Cumprir destacar que a taxa de adesão à DLG diminui com a idade do diagnóstico. Dados disponíveis indicam que 56 a 83% dos pacientes com DC diagnosticada antes da adolescência mantêm o tratamento dietético. Quando a doença é reconhecida na idade adulta, a taxa de adesão é menor que 50%.⁶

A manutenção desse tratamento é complicada, em muitos países, pela limitada variedade de alimentos sem glúten e maior custo dos produtos disponíveis no mercado. Ademais, portadores de grande sensibilidade à substância ou de DC refratária são afetados pelos traços de glúten às vezes presentes em produtos declarados “livres de glúten”.²

Não obstante, a restrição das atividades sociais pode levar o doente celíaco ao isolamento, tornando-os mais sujeitos aos transtornos de humor e personalidade, como ansiedade e depressão.²

Diante de tantos óbices, alternativas terapêuticas ou tratamentos complementares são tanto desejados quanto necessários.²

Enquanto novas abordagens não estão disponíveis, recomenda-se que o tratamento da DC (ou seja, DLG) seja orientado por uma equipe multidisciplinar (Figura 4). O médico assistente deve esclarecer a natureza das manifestações clínicas e as possíveis complicações da DC, buscando identificar precocemente sinais de condições associadas, além de corrigir carências minerais e vitamínicas se

necessário.^{1,3} Deve, ainda, destacar a melhora da qualidade de vida alcançada pela adesão à DLG.

Para que a motivação seja mantida, é fundamental que os indivíduos recebam orientações nutricionais e sugestões de alimentos que poderão ser consumidos. Cereais que contêm glúten podem ser substituídos, por exemplo, pelo milho e arroz. É necessária cautela com a aveia e seus derivados pois, como a moagem do grão costuma ser feita nos mesmos aparelhos onde o trigo é processado, podem estar “contaminados” com resíduos de glúten. Todos esses assuntos devem ser abordados pelo nutricionista e, se possível, em grupos de apoio para trocas de informações e experiências.^{2,3,9}

Catassi et al. (2007, p. 160-165) – em estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado e randomizado – avaliaram 49 adultos celíacos com o objetivo de estabelecer o limite máximo de exposição prolongada a pequenas quantidades de glúten, considerando que a manutenção da dieta com teor zero dessa substância é quase impossível em razão da frequente “contaminação” dos alimentos. Ao fim de 4 anos de seguimento, os autores concluíram que o consumo de glúten deve ser inferior a 50 mg por dia para que não haja dano arquitetural significativo na mucosa do ID nesses indivíduos.¹²

Também é essencial oferecer apoio psicológico aos pacientes e estimular a participação familiar, com intuito de evitar a exclusão social dos portadores de DC e auxiliar no enfrentamento das dificuldades.

Dada a importância da DC no contexto da saúde pública brasileira, o artigo 1º, do Decreto-Lei 10.674, de 16 de maio de 2003, determina:

“Art. 1º Todos os alimentos industrializados deverão conter em seu rótulo e bula, obrigatoriamente, as inscrições ‘contém Glúten’ ou ‘não contém Glúten’, conforme o caso.”

Dessa forma, obriga os produtos alimentícios comercializados a informarem sobre a presença de glúten como medida preventiva e de controle da DC.

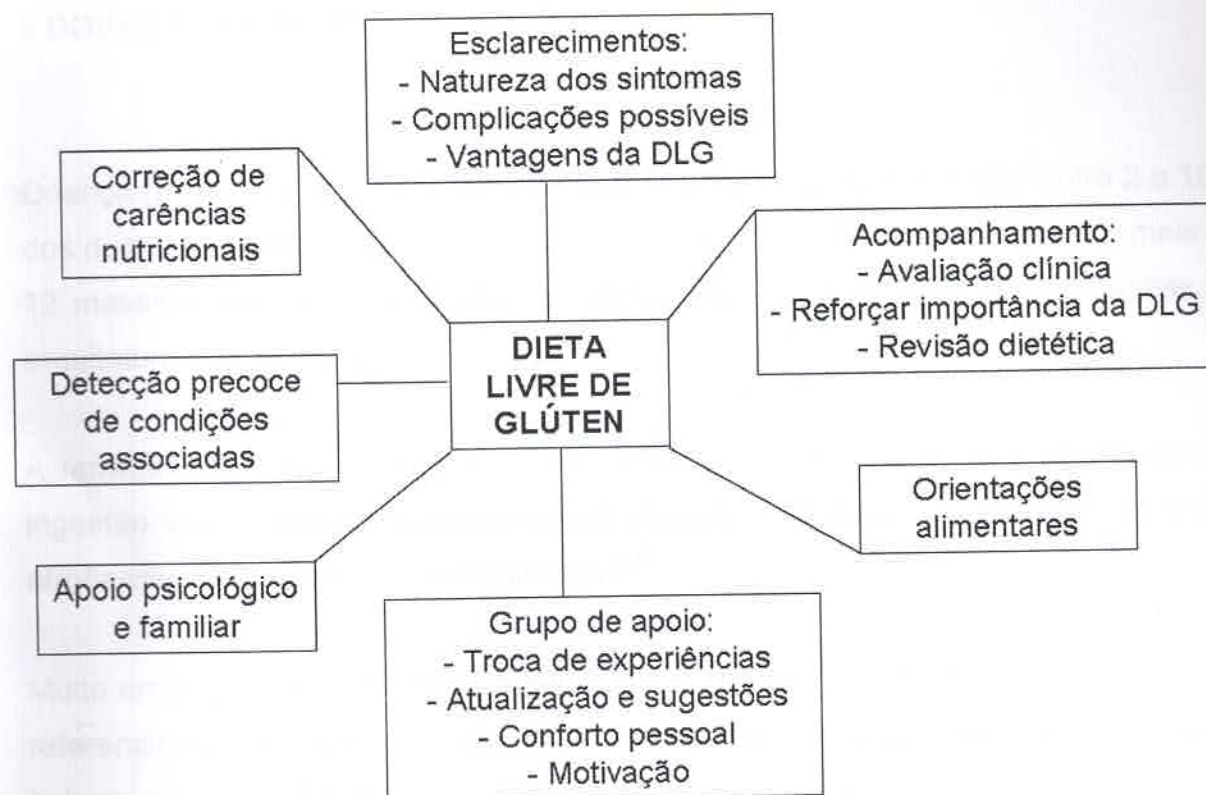


Figura 4 – Abordagem Multidisciplinar da Doença Celíaca

9 DOENÇA REFRATÁRIA

Doença refratária é uma complicação relativamente rara que acomete entre 2 a 10% dos doentes celíacos. Esses pacientes apresentam – a despeito da DLG por mais de 12 meses – sintomas recorrentes ou persistentes sem melhora das alterações da arquitetura da mucosa do ID.^{2,4}

A refratariedade é um diagnóstico de exclusão, de modo que, para ser firmado, a ingestão inadvertida de glúten e outras doenças passíveis de provocar diarreia e atrofia vilositária devem ser descartadas.^{2,4}

Muito embora esse conceito seja difundido, estima-se que 82 a 90% dos pacientes referenciados aos centros de atendimento terciário com diagnóstico de DC refratária tinham, na verdade, consumido glúten ou outra doença.²

Atualmente, a DC refratária é classificada em tipos 1 e 2. Esta distinção é importante para prever a morbidade e mortalidade, risco de neoplasia e definição de condutas.^{2,4} No tipo 1, a DC é responsiva aos corticóides e outros imunossupressores e raramente resulta em Linfoma de célula T associado à enteropatia (LTAE). Em contrapartida, o tipo 2 é considerado como condição pré-maligna e, aproximadamente, 50% dos indivíduos acometidos desenvolvem LTAE dentro de 5 anos após o diagnóstico. O tratamento imunossupressor, nesses casos, é controverso pois pode acelerar a proliferação clonal de células T intraepiteliais.^{2,4}

Assim como em outros Linfomas, o tratamento do LTAE é feito com agentes quimioterápicos. O transplante de medula óssea pode ser uma opção.

De acordo com dados recentes, o risco relativo de LTAE em DC não tratada é próximo a 3. Após 5 ou mais anos de DLG, ele parece ser igual ao da população normal.^{2,4}

10 COMPLICAÇÕES

A intolerância ao glúten pode trazer várias complicações a médio e longo prazo.⁷

Crianças e adolescentes com DC, geralmente, apresentam baixa estatura e atraso puberal. Pediatras sempre devem incluir a DC na investigação do déficit de crescimento, já que 2 a 8% desses pacientes têm evidência de intolerância ao glúten.¹

A enteropatia pode provocar má absorção de vários nutrientes. Nesse contexto, doentes celíacos sem tratamento podem ter raquitismo, hipocalcemia, tetania ou coagulopatia secundárias às profundas carências vitamínicas.¹

A redução da densidade mineral óssea é comum em pacientes com diagnóstico recente de DC, tanto pela má absorção de vitamina D e cálcio quanto pelo menor consumo de leite e derivados por causa dos sintomas GI. Nesses casos, a osteopenia responde à DLG, com restauração gradual da massa óssea até níveis normais em, pelo menos, dois anos.³ O estudo de coorte de base populacional; feito em 2003, na Grã-Bretanha, por West et al. (apud Rodrigo, 2006, p. 6590); mostrou que o risco global de fraturas de quadril em doentes celíacos foi de 1,3 a 1,9.³

A DC também tem sido associada à redução da fertilidade, abortamentos espontâneos e restrição do crescimento intra-uterino. Todavia, os dados disponíveis até o momento são conflitantes. Enquanto alguns autores creditam significativo impacto da DC no aumento dos partos prematuros, indicações de cesarianas e problemas de fertilidade; outros relatam que o efeito da DC não diagnosticada, nesses casos, é pequeno ou, até mesmo, ausente. Desta forma, a relação exata entre a intolerância ao glúten, a fertilidade e a gestação permanece desconhecida. De qualquer forma, o diagnóstico de DC deve ser considerado em mulheres com queixas de abortamentos recorrentes, problemas gestacionais ou de fertilidade.¹

O risco de neoplasias é 30% maior em doentes celíacos do que na população geral.⁶ Cânceres mais fortemente associados são Linfoma não-Hodgkin (LNH), LTAE

(tipo de LNH de células T do ID raro e de mau prognóstico), adenocarcinoma do ID e carcinoma do esôfago e orofaringe.^{3,6}

Em um grande estudo de coorte de 2004, comparando 4.732 portadores de DC com 23.620 indivíduos controle, West et al. (apud Rodrigo, 2006, p. 6590) encontraram aumento do risco relativo de mortalidade (1,39) e malignidade (1,29). Várias hipóteses foram sugeridas para explicar o desenvolvimento de neoplasias em doentes celíacos, como aumento da permeabilidade intestinal às substâncias carcinogênicas, inflamação e estímulo antigênico crônicos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e deficiências nutricionais causadas pela DC. A adesão rigorosa à DLG parece proteger contra alguns tipos de cânceres.³

Depressão e outros sintomas psiquiátricos foram relatados como complicações comuns da DC, ocorrendo em cerca de um terço dos pacientes. Os sintomas mais comuns incluem ansiedade, apatia e irritabilidade. Todos eles melhoram significativamente após alguns meses de DLG.³

11 TERAPIAS EM ESTUDO

Schuppan et al. (2009, p. 1920) discorrem acerca das estratégias terapêuticas para DC que estão em andamento. De acordo com o sítio de ativação, elas podem ser subdivididas em 3 classes (Tabela 7).

O mecanismo de ação das terapias intraluminais envolve a redução da imunogenicidade do glúten ou, ainda, o sequestro da substância, evitando que ela atravesse o epitélio intestinal.

Terapias epiteliais, por sua vez, atuam diminuindo ou inibindo a permeabilidade da mucosa aos peptídeos do glúten.

Por fim, as terapias subepiteliais, através de mecanismos variados, promovem a modulação e controle da resposta imune adaptativa.

Tabela 7 – Novas Terapias para Doença Celíaca

CLASSE	PROPOSTAS
INTRALUMINAL	Glúten modificado geneticamente Glúten pré-tratado Glutenases Ligantes do glúten Anticorpo oral neutralizante do glúten
EPITELIAL	Inibidores de permeabilidade (AT-1001)
SUBEPITELIAL	Inibidores TG2 Análogos de peptídeos bloqueadores de DQ2 Bloqueadores de linfócitos Indução de tolerância

Fonte: SCHUPPAN et al. (2009 - modificado)

No momento, tais abordagens permanecem em estudo. As pesquisas mais avançadas estão na fase 2 de ensaio clínico. Resultados promissores são esperados em um futuro próximo (Figura 5).²

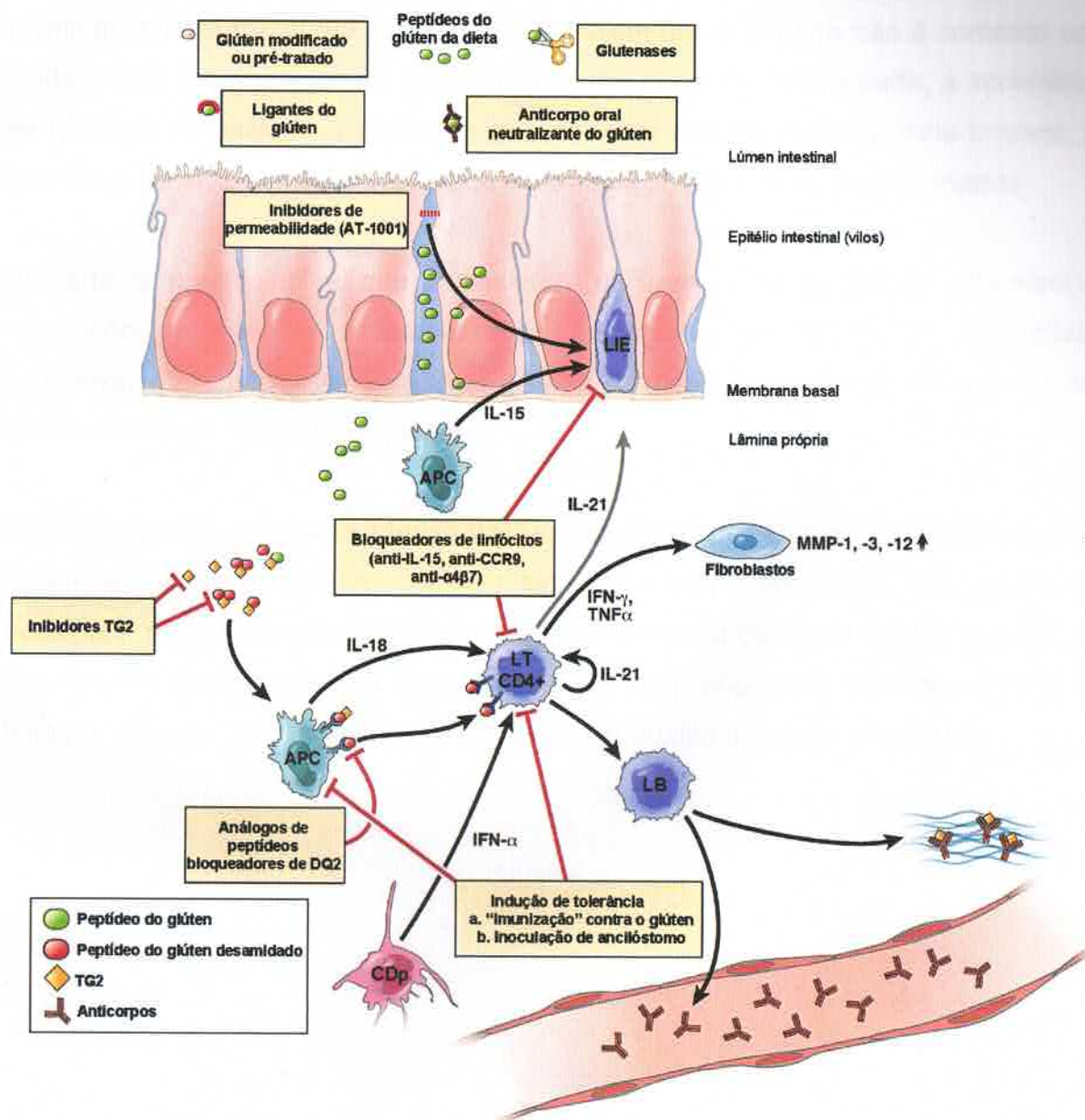


Figura 5 – Novas propostas terapêuticas. Consumo de trigo pré-tratado ou modificado, tipos que têm baixa imunogenicidade. Terapias intraluminais com substâncias que se ligam ou degradam os peptídeos ingeridos de glúten no intestino (Glutenases; Ligantes do glúten; Anticorpo oral neutralizante do glúten). Fechamento do receptor da zona de oclusão tecidual com o octapeptídeo AT-1001 para reduzir a permeabilidade intestinal é outra opção. Não obstante, uma vez que a desamidação dos peptídeos do glúten pela TG2 e subsequente apresentação pelo HLA-DQ2/8 inicia a resposta imune adaptativa. Inibidores TG2 e Análogos de peptídeos bloqueadores de DQ2 são atraentes possibilidades de prevenir a inflamação. Outras promissoras alternativas, especialmente para pacientes com doença celíaca refratária, são diretamente dirigidas às células imunes, tanto pelo bloqueio de linfócitos (Anti-IL-15, Anti-CCR9, Anti-α4β7) quanto pela indução da tolerância ("Imunização" do glúten; Inoculação de ancilostomídeo não infectante)

Fonte: SCHUPPAN et al. (2009 - modificado)

12 CONCLUSÃO

O reconhecimento das manifestações não típicas e o aprimoramento dos testes sorológicos para o rastreio da DC demonstraram que a doença não é somente uma síndrome de má absorção da infância, como se pensava. Na verdade, a intolerância ao glúten é um problema de saúde pública, com alta prevalência, forte impacto na qualidade de vida e grande variedade de complicações e doenças associadas.

Destarte, é imprescindível que profissionais da área da saúde tenham alto nível de suspeição da doença, pesquisando-a não apenas em pacientes com clínica sugestiva; mas, especialmente, nos grupos de risco, onde as manifestações não típicas poderiam tardar o diagnóstico.

Até o momento, o único e efetivo tratamento contra a DC é a instituição de DLG. Enquanto novas estratégias terapêuticas não estão disponíveis, isso exige dos pacientes profundas alterações dos hábitos alimentares. Para que a adesão ao tratamento seja alcançada, o diagnóstico deve ser precoce e a abordagem deve ser feita por equipe multidisciplinar, inclusive com o auxílio dos grupos de apoio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BARKER, J.M.; LIU, E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. **Adv Pediatr.** 2008; 55: 349-365.
- 2 SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y.; BARISANI, D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. **Gastroenterology.** 2009 Dez.; 137: 1912-1933.
- 3 RODRIGO, L. Celiac disease. **World J Gastroenterol.** 2006 Nov.; 12(41): 6585-6593.
- 4 BARTON, S. H.; MURRAY, J. A. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. **Gastroenterol Clin North Am.** 2008 Jun.; 37(2): 411-428.
- 5 CASELLAS, F. et al. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: A multicenter study. **World J Gastroenterol.** 2008 Jan.; 14(1): 46-52.
- 6 SILVESTER, J. A.; RASHID, M. Long-term follow-up of individuals with celiac disease: An evaluation of current practice guidelines. **Can J Gastroenterol.** 2007 Set.; 21(9):557-564.
- 7 VAN DER WINDT, D. A. et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. **JAMA.** 2010 Maio; 303(17): 1738-1746.
- 8 VILPPULA, A.; KAUKINEN, K.; LUOSTARINEN, L. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. **BMC Gastroenterol.** 2009; 9: 49.
- 9 FORABOSCO, P. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in celiac disease. **Human Heredity.** 2009 Jul.; 68: 223-230.
- 10 FORD, A. C. et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. **Arch Intern Med.** 2009 Abr.; 169(7): 651-658.
- 11 LI, M. et al. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. **Am J Gastroenterol.** 2009 Jan.; 104(1): 154-163.

2 CATASSI, C. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. **Am J Clin Nutr.** 2007 Jan.; 85(1): 160-166.

3 FREEMAN, H. J. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. **Can J Gastroenterol.** 2008 Mar.; 22(3): 273-280.

4 NORRIS, J. M.; BARRIGA, K.; HOFFENBERG, E. J. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. **JAMA.** 2005 Maio; 293(19): 2343-2351.

5 IVARSSON, A. The Swedish epidemic of celiac disease explored using an epidemiological approach -- some lessons to be learnt. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.** 2005 Jun.; 19(3): 425-440.

6 IVARSSON, A. et al. Children born in the summer have increased risk for celiac disease. **J Epidemiol Community Health.** 2003 Jan.; 57(1): 36-39.

7 STENE, L. C.; HONEYMAN, M. C.; HOFFENBERG, E. J. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. **Am J Gastroenterol.** 2006 Out.; 101(10): 2333-2340.

8 JABRI, B.; SOLLID, L. M. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.** 2006 Set.; 3(9): 516-525.

9 FORSBERG, G. et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. **Am J Gastroenterol.** 2004 Maio; 99(5): 894-904.

10 GREEN, P. H.; CELLIER, C. Celiac disease. **N Engl J Med.** 2007; 357: 1731-1743.

11 ABENAVOLI, L. et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. **World J Gastroenterol.** 2006 Fev.; 12(6): 843-852.

12 LUDVIGSSON, J. F.; LUDVIGSSON, J.; EKBOM, A. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. **Diabetes Care.** 2006; 29: 2483-2488.

entado
asa de
como
au de

- 23 ANSALDI, N. et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2003; 37: 63-66.
- 24 HALFDANARSON, T. R.; LITZOW, M. R.; MURRAY, J. A. Review article: Hematologic manifestations of celiac disease. **Blood.** 2007 Jan.; 109(2): 412-421.
- 25 ZELNIK, N.; PACHT, A.; OBEID, R. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. **Pediatrics.** 2004; 113: 1672-1676.
- 26 CHANDE, N. Microscopic colitis: An approach to treatment. **Can J Gastroenterol.** 2008 Ago.; 22(8): 686-688.
- 27 DICKSON, B. C.; STREUTKER, C. J.; CHETTY, R. Celiac disease: an update for pathologists. **J Clin Pathol.** 2006 Out.; 59(10): 1008-1016.
- 28 BRASIL. Decreto-Lei nº 10.674, de 16 de maio de 2003. Art. 1º. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.674.htm> Acesso em: 27 jun. 2011.

ntado
sa de
como
iu de

NEXO A – Classificação de Marsh Modificada por Oberhuber.

	MARSH 0	MARSH 1	MARSH 2	MARSH 3	3a	3b	3c	MARSH 4
CONTAGEM DE LIE*	< 30/100	> 30/100	> 30/100	> 30/100	> 30/100	> 30/100	> 30/100	< 30/100
HIPERPLASIA DE CRIPTAS	ausente	ausente	presente	presente	presente	presente	presente	ausente
ATROFIA DE VILOSIDADES	ausente	ausente	ausente	leve	subtotal	total	total	total
	pré-infiltrativa	infiltrativa	hiperplásica	destrutiva				hipoplásica

LIE = Linfoctos intra-epiteliais.

* Número de LIE por 100 enterócitos.

FONTE: Dickson et al, 2006 (modificado).

sentado
Casa de
l, como
grau de

s.