

Doença celíaca



Julho de 2016

Equipe de revisão

Julio C. Bai (Coordenador, Argentina), Carolina Ciacci (Co-coordenadora, Itália), Gino Roberto Corazza (Itália), Michael Fried (Suíça), Carolina Olano (Uruguai), Mohammad Rostami-Nejad (Irã), Andrea González (Argentina), Peter Green (EUA), Javier Gutierrez-Achury (RU/Holanda), Michael Schultz (Nova Zelândia), Elena Verdú (Canadá), Kassem Barada (Líbano), Peter Gibson (Austrália), Sibylle Koletzko (Alemanha), Thierry Coton (França), Chris Mulder (Holanda), Govind Makharia (Índia), Anton LeMair (Holanda)

Conteúdo

1	Definições	4
1.1	Doença celíaca	4
1.2	Alergia ao trigo	4
1.3	Sensibilidade ao glúten não celíaca	4
2	Cascatas e pontos-chave no diagnóstico e tratamento	5
2.1	Cascatas da WGO	5
2.2	Cascata diagnóstica da doença celíaca	5
2.3	Cascata para o manejo da doença celíaca	7
2.4	Pontos-chave	8
3	Epidemiologia	9
3.1	Emergência da doença celíaca no mundo	9
3.2	Genética	12
3.3	Fatores ambientais	12
4	História clínica e sintomas-chave	13
4.1	Doença celíaca clássica	13
4.2	Doença celíaca não clássica	13
4.3	Doença celíaca assintomática	14
5	Diagnóstico da doença celíaca	14
5.1	Por que é difícil diagnosticar a doença celíaca?	14
5.2	Quais pacientes devem ser examinados?	15
5.2.1	Pacientes com manifestações clínicas sugestivas de doença celíaca	155
5.2.2	Condições associadas a um maior risco de doença celíaca	16
5.2.3	Parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca	16
5.3	Diferenças nos critérios diagnósticos da doença celíaca	16
5.4	Testes diagnósticos	17
5.4.1	Endoscopia em pacientes com suspeita de doença celíaca	17
5.4.2	Biopsia intestinal e histologia	17
5.5	Testes de anticorpos séricos	18
5.5.1	IgA AAE	19
5.5.2	IgA anti-tTG	19
5.5.3	Anticorpos IgA e IgG anti-DGP	19
5.5.4	Escolha do teste sorológico mais adequado em diferentes contextos clínicos	19
5.6	Determinação de genótipos HLA-DQ2/-DQ8	20
5.7	Dieta presuntiva sem glúten	20
5.8	Diagnóstico diferencial	20
5.9	Por que deve ser detectada a doença celíaca?	21
6	Tratamento da doença celíaca	21
6.1	Recomendações após o diagnóstico	22
6.2	Dieta sem glúten	23
6.2.1	Alimentos não permitidos na dieta sem glúten	23
6.2.2	Alimentos permitidos na dieta sem glúten	23
6.2.3	Outros alimentos para uma dieta básica sem glúten	24
6.2.4	Artigos vários permitidos na dieta sem glúten	24
6.3	Prevenção — triagem	244

6.4	Novas opções de tratamento	25
6.5	Seguimento	25
6.5.1	Avaliação de laboratório	25
6.5.2	Consulta com nutricionista	25
6.5.3	Persistência dos sintomas	26
6.6	Transferência de cuidados desde a infância até a idade adulta	26
6.7	Doença celíaca refratária	26
7	Apêndice	27
7.1	Abreviações	27
7.2	Diretrizes padrão ouro	28
7.3	Referências	29

Lista de tabelas

Tabela 1	Cascata de opções para diagnosticar a doença celíaca segundo os recursos	6
Tabela 2	Cascata com opções sensíveis aos recursos para tratamento da doença celíaca ..	7
Tabela 3	Prevalência da doença celíaca em diferentes partes do mundo.....	10
Tabela 4	Algoritmo para o diagnóstico da doença celíaca	15
Tabela 5	Classificação de Marsh modificada do dano do intestino delgado induzido pelo glúten [73,76].....	18
Tabela 6	Abreviações utilizadas nesta diretriz OGM	27

1 Definições

O **glúten** pode ser definido como uma massa proteica gomosa que permanece depois de lavar a massa de trigo para eliminar o amido [1]. Os principais componentes proteicos do glúten - gliadinas e gluteninas- são proteínas de armazenamento do trigo. O glúten e as proteínas relacionadas ao glúten estão presentes no trigo, centeio e cevada, e são muito utilizadas na elaboração de alimentos para dar à massa as propriedades de cozimento desejadas, acrescentar sabores e melhorar a textura. A exposição ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos pode conduzir à doença celíaca [2,3].

1.1 Doença celíaca

A **doença celíaca** (DC) é uma doença multiorgânica autoimune crônica que afeta o intestino delgado de crianças e adultos geneticamente predispostos, precipitada pela ingestão de alimentos que contêm glúten [3]. Também é conhecida como espru celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou espru não tropical.

1.2 Alergia ao trigo

A **alergia ao trigo** é uma reação imunológica adversa, mediada pela imunoglobulina E (IgE) e não IgE, para diferentes proteínas do trigo. Pode ser classificada em quatro categorias, dependendo da via de exposição aos alérgenos e os mecanismos imunológicos de base [4]:

- Alergia alimentar clássica: afeta a pele e o trato gastrointestinal ou respiratório
- Anafilaxia induzida pelo exercício
- Asma ocupacional (asma do padeiro) e rinite
- Urticária de contato

1.3 Sensibilidade ao glúten não celíaca

Os pacientes que apresentam resolução de sintomas gastrointestinais e não gastrointestinais com dieta isenta de glúten (DSG), quando a doença celíaca e a alergia ao trigo mediada por IgE foram excluídas, são rotulados como tendo “*sensibilidade ao glúten não celíaca*” (SGNC). [5]. Apesar dos pacientes relatarem muitas vezes uma melhoria substancial dos sintomas ao adotar uma DSG, os resultados dos ensaios clínicos (que comparam glúten e placebo) foram até agora contraditórios [6–10], levando à incerteza sobre a verdadeira frequência desta síndrome.

No momento, a única forma de detectar a sensibilidade específica a determinado alimento (quando um teste mecânico específico não está disponível) é fazer estudos com alimentos, duplo-cego, controlados com placebo e cruzados, usando proteína de trigo minimamente contaminada com outros indutores de sintomas, como frutanos. Contudo, o efeito nocebo, um fenômeno normal, está presente nesse tipo de testes de provocação e deve ser levado em conta quando os resultados estão sendo interpretados [8,9]. Outros fatores alimentares possíveis ou concomitantes, capazes de induzir sintomas, incluem carboidratos (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis, FODMAP) e proteínas do trigo como os inibidores da amilase-tripsina (IAT). Além disso, como ainda não há prova concreta de que o glúten seja responsável pelos sintomas ou pelo mecanismo exato envolvido, alguns autores acreditam que “hipersensibilidade ao trigo não celíaca” ou “síndrome da intolerância ao trigo” seriam os termos mais apropriados [11,12].

2 Cascatas e pontos-chave no diagnóstico e tratamento

2.1 Cascatas da WGO

A Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) visa guiar os profissionais da saúde sobre o melhor manejo da doença celíaca e outros transtornos relacionados ao glúten (TRG), com um documento conciso de recomendações baseadas nas últimas evidências, resultantes de um processo de consenso de especialistas a nível mundial após analisar as melhores práticas atuais.

Em suas cascatas de diagnóstico e tratamento, as diretrizes da WGO oferecem uma abordagem sensível ao contexto e aos recursos. Uma abordagem global padronizada exigiria que a epidemiologia e o contexto clínico fossem comparáveis no mundo inteiro, com toda a gama de testes diagnósticos e opções de tratamento médico disponíveis. Mas, nem a epidemiologia da doença, nem a disponibilidade de recursos para o diagnóstico e tratamento da DRGE, são suficientemente uniformes no mundo para apoiar a indicação de uma única abordagem padrão ouro. Esta diretriz mundial da WGO inclui, portanto, uma série de cascatas com opções sensíveis ao contexto e aos recursos diagnósticos e terapêuticos dos TRG. As Cascatas da WGO pretendem servir como complemento “global” -não substituição- das regras “padrão ouro” elaboradas por grupos regionais e sociedades nacionais. No Apêndice estão relacionadas as atuais diretrizes “padrão ouro”.

Devido à falta de dados suficientes sobre a SGNC e a alergia ao trigo, os autores desta diretriz consideram que de momento não é possível elaborar cascatas para essas entidades.

Cascatas da WGO: conjunto hierárquico de opções diagnósticas, terapêuticas e de manejo para lidar com risco e patologia, qualificadas segundo os recursos disponíveis.

As diretrizes e cascatas da WGO visam destacar as opções de manejo apropriadas sensíveis ao contexto e aos recursos disponíveis em cada área geográfica, independentemente de ser considerada “em desenvolvimento”, “semidesenvolvida” ou “desenvolvida”. As cascatas da WGO levam em conta o contexto, que não é necessariamente definido apenas pela disponibilidade de recursos.

2.2 Cascata diagnóstica da doença celíaca

O diagnóstico baseado somente na “avaliação clínica” e melhora após uma dieta sem glúten deve ser fortemente desencorajado. Isso tem levado a diagnósticos errados e só pode ser útil em uma minoria de pacientes da população geral (aqueles com doença celíaca clássica que têm sinais e sintomas de má absorção) e em áreas com recursos extremamente limitados. Pode causar confusão e levar a um diagnóstico incorreto de doença celíaca em pacientes com sensibilidade ao glúten não celíaca, enteropatia não relacionada ao glúten, síndrome do intestino irritável ou melhora dos sintomas “por acaso” (por exemplo, após infecção intestinal). De fato, uma dieta sem glúten pode produzir um efeito inespecífico devido a alterações dietéticas não dependentes do glúten, diminuição dos níveis de FODMAP ou por um “efeito placebo”.

Como testes de primeira linha para pacientes sintomáticos e assintomáticos, os especialistas sugerem utilizar IgA antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) + IgA total. Contudo, para confirmar um primeiro teste positivo, ou no caso de títulos de IgA tTG limítrofes, é recomendado fazer mais análises. Outros imunoenaios considerados bons testes incluem os anticorpos antiendomísio (AAE) e um teste positivo de IgA-transglutaminase 2 (TG2) ou de anticorpos IgG anti-peptídeos de gliadina desaminados (anti-DGP). Adicionar a combinação de IgG-DGP e IgA-TG2 resulta especialmente útil para detectar pacientes celíacos com deficiência de IgA. Está descrito que utilizando IgG-DGP é possível detectar mais pacientes com deficiência de IgA que não foram detectados com os testes de IgA-TG2. Para alguns autores é melhor fazer IgA-tTG + IgG-DGP - dois testes baseados em antígenos diferentes - que fazer dois testes baseados no mesmo autoantígeno (IgA-tTG + IgA-AAE).

Tabela 1 Cascata de opções para diagnosticar a doença celíaca segundo os recursos

Nível de recursos	Cascata de opções diagnósticas
Padrão ouro	<p>Anamnese e exame físico</p> <p>Anticorpos específicos da doença celíaca: valorização e biopsia intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgA anti-tTG ou IgA anti-AAE, e IgA total para excluir deficiência de IgA • No caso de deficiência seletiva de IgA, usar testes baseados em IgG: anti-DGP, anti-tTG ou AAE (os dois últimos são muito sensíveis, mas menos específicos) • As biopsias intestinais sempre são necessárias se os anticorpos forem baixos ou negativos, e se não houver sinais/sintomas de má absorção. Contudo, as dificuldades no diagnóstico histológico são comuns, e os resultados são característicos, mas inespecíficos • Em certas situações, as biopsias podem ser omitidas após analisar os prós e contras com um médico especialista em doença celíaca. ESPGHAN sugeriu um título muito alto de tTG-IgA (> 10 vezes o limite superior normal), AAE positivo em segunda amostra de sangue, sinais de má absorção
Recursos médios	<p>Anamnese e exame físico</p> <p>Avaliação de anticorpos como única ferramenta diagnóstica: quando a endoscopia não é possível ou não se dispõe de patologistas treinados; é necessário considerar os níveis de titulação</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgA anti-tTG e IgA total constituem a estratégia mais apropriada e rentável em pacientes com suspeita de doença celíaca • Em pacientes com deficiência de IgA, é recomendado fazer um teste baseado em IgG (anti-DGP, anti-tTG, AAE) • Em pacientes com teste sorológico de anti-tTG positivo, em cenário onde a histologia não é possível, a probabilidade de doença celíaca pode aumentar ainda mais com um teste de confirmação (anti-DGP, AAE) em uma segunda amostra de sangue • É preciso estar ciente da possibilidade de anti-tTG falsos positivos de baixo título em pacientes com doença tireóidea ou hepática. • Biopsias intestinais como única ferramenta, * em locais onde a anatomia patológica está disponível (talvez longe), mas os laboratórios clínicos não cumprem os padrões exigidos • Erros no diagnóstico histológico são comuns e devem ser considerados quando os patologistas não especialistas avaliarem as biopsias. Os achados são característicos, mas não patognomônicos • A estratégia deve ser combinada com a demonstração de melhoria clínica depois de introduzir uma dieta sem glúten • Uma segunda biopsia pode ser necessária se não houver melhoria clínica • Um teste de glúten posterior deve ser feito para confirmar as biopsias, especialmente se o diagnóstico foi estabelecido em crianças pequenas, nos quais são frequentes outros tipos de enteropatias
Recursos baixos	<p>Anamnese e exame físico</p> <p>Avaliação de anticorpos como única ferramenta diagnóstica</p>

Nível de recursos	Cascata de opções diagnósticas
	<ul style="list-style-type: none"> • Começar com teste de IgA anti-tTG • Se os resultados forem negativos e ainda há suspeita de doença celíaca, acrescentar - se possível - IgA total ou DGP-IgG

Notas

* As diferenças regionais podem ser importantes, por exemplo, quando se considera o espru tropical

- O desempenho de IgG e IgA anti-DGP é similar ao de IgA anti-tTG em pacientes sintomáticos
- IgA anti-tTG é mais sensível, mas menos específica que IgA de AAE
- Um título alto de anticorpos é mais provável de ser diagnóstico

Anti-tTG: anticorpos contra a transglutaminase-2 tecidual; IgA AAE: anticorpos IgA antiendomísio; anti-DGP: anticorpos contra peptídeos de gliadina desaminados

2.3 Cascata para o manejo da doença celíaca

Tabela 2 Cascata com opções sensíveis aos recursos para tratamento da doença celíaca

Nível de recursos	Cascata de opções
Padrão ouro	<p>Avaliação clínica (incluindo testes laboratoriais) + entrevista dietética com nutricionista</p> <p>Testes sorológicos e biopsias da mucosa intestinal</p> <p>Instruções da dieta - dieta sem glúten estrita e a vida toda – controles periódicos da dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitar a aproximação do paciente a grupos de apoio para pacientes celíacos com experiência reconhecida • Seguimento* de controle incluindo testes de anticorpos: cada 3 a 6 meses no primeiro ano e, depois, uma vez por ano em pacientes estáveis que respondem à dieta sem glúten • O papel das biopsias repetidas no período de seguimento ainda é controverso e não é recomendado universalmente. As biopsias repetidas devem ser consideradas obrigatórias para os pacientes soronegativos. É recomendado repetir as biopsias em pacientes com sintomas persistentes durante uma dieta estrita sem glúten
Recursos médios	<p>Avaliação clínica (incluindo testes laboratoriais) + entrevista com nutricionista experiente (se disponível) para revisar a dieta</p> <p>Testes sorológicos – IgA anti-tTG e IgA anti DGP para controlar o dano à mucosa e o consumo de glúten</p> <p>Instruções da dieta - dieta sem glúten estrita e a vida toda, controle periódico da dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitar a aproximação do paciente a grupos de apoio para pacientes celíacos com experiência reconhecida • Seguimento* de controle: sob demanda no primeiro ano • As biopsias duodenais após um teste de glúten devem ser consideradas, caso a sorologia for negativa no diagnóstico para confirmação da doença • As biopsias também podem ser consideradas em pacientes com sintomas persistentes
Recursos baixos	<p>Avaliação clínica (incluindo testes laboratoriais, se possível) + entrevista com médico/nutricionista experiente (se disponível) para revisar a dieta</p>

Nível de recursos	Cascata de opções
	<p>Instruções sobre a dieta: dieta sem glúten estrita e a vida toda – acompanhamento de dieta se possível</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Facilitar a aproximação do paciente a grupos de apoio para pacientes celíacos com experiência reconhecida ● Seguimento de controle*: sob demanda e segundo os sintomas

Anti-tTG: anticorpos contra a transglutaminase tecidual; DGP: peptídeos de gliadina desaminados; IgA: imunoglobulina A.

* Seguimento:

- O obstáculo mais importante para implementar as recomendações é a falta de conhecimento dos pacientes e médicos sobre a doença celíaca.
- Entre os gastroenterologistas, existe a sensação de que a doença celíaca não requer seguimento de médico especializado após o diagnóstico, e que pode ser considerada uma afecção secundária se comparada à doença intestinal inflamatória (DII) e à síndrome do intestino irritável (SII).

2.4 Pontos-chave

- O glúten e as proteínas relacionadas presentes no trigo, centeio, cevada e na aveia (quando não foi evitada a contaminação com o trigo) são os agentes externos que causam a doença celíaca. A doença celíaca ocorre quase exclusivamente em pacientes que expressam o antígeno de leucócitos humanos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II, a sub-região DQ 2 (HLA-DQ2) e as moléculas HLA-DQ8.
- A incidência tem aumentado nos últimos 20 anos.
- A prevalência da doença celíaca na população varia entre uma de cada 100 e uma de cada 300 pessoas na maior parte do mundo.
- A maior incidência de soroconversão da doença celíaca é entre os 12 e 36 meses de idade.

Os parentes de primeiro grau e, em menor medida, de segundo grau têm maior risco de doença celíaca (cerca de 70% dos parentes de primeiro grau são HLA-DQ2 positivos e/ou HLA-DQ8 positivos, contra 30–35% na população geral). A apresentação clínica da doença varia muito, e tanto a doença como os sintomas podem aparecer em qualquer fase da vida. Muitos pacientes com doença celíaca têm poucos sintomas gastrointestinais ou extraintestinais, enquanto uma minoria dos pacientes apresenta má absorção (doença celíaca clássica). Os pacientes com doença celíaca sintomática têm maior risco de complicações, incluindo morte, se comparado à população geral. Esta alta taxa de complicações importantes, no entanto, parece se resolver após 3 a 5 anos de uma estrita dieta sem glúten. O risco de casos de doença celíaca assintomática que são detectados apenas pela sorologia é pouco conhecido.

Os achados diagnósticos chave incluem:

- Alterações histopatológicas características nas biopsias da mucosa intestinal, incluindo linfocitose intraepitelial, hiperplasia das criptas e vários graus de atrofia vilositária.
- Evidência de que a enteropatia do intestino delgado depende do glúten, o que pode ser demonstrado pela presença de anticorpos positivos específicos da doença celíaca e/ou uma melhoria clínica e/ou histológica em resposta a uma dieta sem glúten.

Os testes sorológicos podem:

- Confirmar a doença celíaca em pacientes com enteropatia característica
- Identificar pacientes para os quais a biopsia pode ser justificada
- Estudar os pacientes que apresentam maior risco da doença
- Ajudar a diagnosticar a doença celíaca em alguns casos suspeitos

Tratamento:

Os pacientes com doença celíaca não deveriam consumir produtos contendo trigo, centeio ou cevada. Os pacientes em geral precisam seguir uma dieta estrita sem glúten pelo resto da vida.

A aveia pode ser consumida, mas pode estar contaminada com trigo, e a aveia pura, sem contaminação e sem glúten, muitas vezes não está disponível. Um pequeno subgrupo de pacientes com doença celíaca (menos de 5%), também pode ser intolerante à aveia pura, portanto, não é recomendado uma dieta sem aveia, pelo menos durante os 3 primeiros meses de tratamento.

3 Epidemiologia

A doença celíaca é comum em todo o mundo e sua prevalência aumentou significativamente nos últimos 20 anos [13]. Houve um aumento substancial de novos casos de doença celíaca, em parte graças às melhores ferramentas diagnósticas e à avaliação profunda dos indivíduos considerados de alto risco para o transtorno [14]. A doença celíaca ainda representa um iceberg estatístico, com muito mais casos não diagnosticados do que diagnosticados [15–17].

- A prevalência nos países ocidentais é de cerca de 1% da população geral, mas está aumentando substancialmente em outras partes do mundo.
- A predominância da doença entre mulheres e homens é variável; os estudos prospectivos populacionais informam valores de 1:3 a 1,5:1.
- A doença celíaca é hoje conhecida por afetar todas as faixas etárias, inclusive os idosos; mais de 70% dos novos pacientes são diagnosticados acima dos 20 anos [18].
- O risco de ter doença celíaca é muito maior em parentes de primeiro grau (até 10%) e menor em parentes de segundo grau, em pessoas com diabetes mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes, síndrome de Down e outras doenças associadas [16].
- Manifestações clinicamente severas podem ocorrer durante a gravidez ou durante o puerpério em até 17% das pacientes [19].

3.1 Emergência da doença celíaca no mundo

Os primeiros estudos epidemiológicos consideravam a doença celíaca como uma doença dos indivíduos de ascendência caucasiana, principalmente da Europa e da América do Norte [20]. No entanto, outros estudos em outras áreas do mundo revelaram uma prevalência similar da doença celíaca. [21–23]. A prevalência do transtorno é globalmente de 1%, mas grandes variações entre os países foram observadas [17].

- A prevalência da doença celíaca nas populações de baixo risco no mundo em desenvolvimento é 0,14–5,7%, enquanto nas populações de alto risco é 1,2–55% [24].
- Alguns desses estudos detectaram doença celíaca em descendentes de ameríndios ou afro-americanos [25].
- Pesquisas recentes demonstraram que a doença celíaca é um transtorno comum no norte da África [26], Oriente Médio [17], Índia [27] e Paquistão [28].
- Na África intertropical, a doença celíaca foi notificada especialmente em Djibouti e Sudão [29–31]. Um baixo nível de conscientização sobre a doença, a falta de ferramentas diagnósticas e uma menor exposição ao glúten devido a dietas diferentes poderiam explicar a incidência aparentemente menor da doença celíaca na África subsaariana. Não há dados locais de soroprevalência disponíveis.
- Relatórios da China mostraram que os alelos HLA-DQ predisponentes à doença celíaca e a doença celíaca não são raros nas províncias de Jiangsu e Zhejiang, pelo menos [32].

Em resumo, a distribuição mundial de alimentos contendo glúten, os genótipos predisponentes e fatores envolvidos na patogenia da doença celíaca provavelmente sejam responsáveis pelo surgimento generalizado e quase universal do transtorno.

- Um estudo multicêntrico na Europa confirmou uma prevalência de 1%, com certa variabilidade entre os diferentes países.

- Uma metanálise de estudos da Ásia sugere que a doença celíaca não é infrequente na Ásia e que a soroprevalência e a prevalência da doença celíaca na Ásia são de 1,6% e 0,5%, respectivamente [33].
- Um estudo epidemiológico recente em ameríndios do norte da Argentina (comunidade Toba) que participaram de uma missão de saúde multidisciplinar detectou doença celíaca (2,2%) ou autoimunidade persistente (2%) em indivíduos com o haplótipo predisponente HLA-DQ8 [34].
- A maior prevalência de doença celíaca no mundo foi identificada em uma população específica do Saara Ocidental, com 5,6%, quase dez vezes mais que na maioria dos países europeus. A população também apresentou uma das frequências mais altas de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e um consumo muito alto de glúten [35].
- Outros estudos demonstraram que o número de novos casos de doença celíaca encontrados em um período específico em uma determinada população (a incidência) está aumentando (na América do Norte e na Europa) [13,36].

Tabela 3 Prevalência da doença celíaca em diferentes partes do mundo

	País	Prevalência	Comentários
África	Burkina Faso	0	O consumo de trigo é insignificante
	Líbia	0,8%	
	Saara	5,6%	Alto nível de genótipos de suscetibilidade, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, consumo muito alto de glúten
	África subsaariana	n/a	Séries breves em Djibouti, Sudão. Incidência real não é conhecida: falta de consciência e capacidade diagnóstica; cereais básicos majormente livres de glúten e genes predisponentes relacionados com hLA muito menos frequentes do que nos países ocidentais
	Tunísia	1 : 18–1 : 335	
	Zâmbia	1 : 18–1 : 335	
	Américas	Argentina	1 : 67–1 : 681
Brasil		1,66 : 1000	
Canadá		0,9%	
Chile		1 : 67–1 : 681	
Colômbia		1 : 67–1 : 681	
México		1 : 67–1 : 681	
EUA		1 : 100–200	
Europa	Bielorrússia	n/a	
	Bulgária	2,65%	Pacientes com DM insulino dependentes
	Croácia	1 : 519	
	República Tcheca	1 : 218	
	Dinamarca	6,9 : 100,000	
	Estônia	0,34%	
	Finlândia	2%	
	França	1 : 250	
	Alemanha	0,9%	
	Grécia	0,18% 8,6%	Adultos Crianças com DM insulino dependentes

País	Prevalência	Comentários	
Hungria	1 : 166		
Irlanda	1 : 300		
Itália	1 : 106		
Letônia	0,35–0,49%		
Holanda	1 : 198		
Noruega	1 : 262	Baixo consumo de trigo, baixa frequência do HLA-DQ2	
Polônia	1 : 404	Em crianças	
Portugal	1 : 134		
România	3,9%	Pacientes com DM insulínodpendentes	
Rússia	n/a		
Espanha	1 : 118		
Suécia	1 : 190		
Suíça	1 : 132		
RU	1 : 100		
Ucrânia	n/a		
Oriente Médio	Egito	0,5%	
	Irã	1 : 100	Vários estudos relataram prevalências no Irã e outros países do Oriente Médio similares às da Europa Ocidental
	Kuwait	1 : 18	Diarreia
	Turquia	1 : 87	Adultos de Anatólia: 1 : 100
	Arábia Saudita	12 : 100	Diabetes tipo 1
	Síria	1.5 : 100	
	Iêmen	1 : 18	Diarreia crônica
Ásia, Sul e Leste da Ásia, Australásia	Austrália	1 : 82–1 : 125	
	Índia	0,3–1,04%	População geral; prevalência maior no norte da Índia
	Japão	1 : 20.000	Baixo consumo de trigo, baixa frequência do HLA-DQ2
	Indonésia, Coreia, Malásia, Cingapura, Ilhas Pacíficas mais pequenas	n/a	
	Kazajistão	n/a	

DMDI: diabetes mellitus insulínodpendente; n/a = não disponível.

A proporção de casos diagnosticados e não diagnosticados de doença celíaca varia de país para país (1 em 2 na Finlândia, 1 em 10 nos Estados Unidos, Argentina e Alemanha) [15,21,37, 38]. Isso sugere que a maioria dos casos de doença celíaca não seria detectada sem uma triagem ativa.

Há uma necessidade urgente de aumentar a conscientização entre os pediatras e médicos de atenção primária sobre a grande diversidade de manifestações clínicas e o papel do teste sorológico no diagnóstico da doença celíaca. Na Irlanda do Norte e na Finlândia foi demonstrado ser um fator determinante no aumento de diagnósticos nesses países [39,40].

Não há diferenças substanciais entre as proporções de pacientes sintomáticos e pacientes detectados na triagem (a maioria com um fenótipo subclínico) em nenhum dos países ou áreas geográficas onde os estudos epidemiológicos foram realizados.

3.2 Genética

O papel específico dos genes HLA-DQA1 e HLA-DQB1 na apresentação dos peptídeos do glúten como antígenos torna o locus MHC HLA o fator genético mais importante no desenvolvimento da doença celíaca. A doença celíaca está associada ao HLA-DQ2 e ao -DQ8; O HLA-DQ2 está presente em aproximadamente 95% dos pacientes com doença celíaca de ascendência do norte da Europa, enquanto o resto é portador do HLA-DQ8 [41]. Análises recentes mostraram que as moléculas HLA de classe I também estão associadas à doença celíaca [42,43].

A frequência dos haplótipos HLA-DQ de alto risco para a doença celíaca mostra variações entre as populações [42], e isso pode estar relacionado a diferenças na prevalência da doença celíaca -há diferenças marcantes entre os grupos de risco do HLA, com risco até seis vezes maior nos grupos de alto risco (haplótipo HLA DR3-DQ2, especialmente homocigotos) em comparação com grupos de baixo risco (DR4-DQ8) [44].

- A presença de alelos de risco HLA é um fator necessário, mas não suficiente, para desenvolver a doença celíaca (<1% dos pacientes carecem de DQ2 e DQ8) [45,46].
- Pesquisas sugerem que, embora sejam fundamentais para a patogenia da doença celíaca, os haplótipos do HLA conferem por si só entre 35 a 40% do risco genético [42,47].
- Os testes de tipificação do HLA têm um alto valor preditivo negativo, e a ausência do HLA-DQ2/-DQ8 exclui a presença de doença celíaca em indivíduos suscetíveis [44,47].
- As regiões genômicas adicionais não HLA identificadas como associadas à doença celíaca parecem explicar um 32% adicional da herança genética (25,5% para MHC HLA e 6,5% para não HLA, calculada na escala de propensão usando 1% de prevalência) [42].
- Em termos gerais, a presença de glúten na dieta é um fator necessário; não existe doença celíaca sem glúten, mesmo na presença de predisposição genética.

Os testes do HLA são recomendados nas seguintes situações:

- Um teste do HLA negativo é útil para excluir a possibilidade de doença celíaca.
- Em indivíduos com diagnóstico incerto de doença celíaca -sorologia negativa, mas histologia sugestiva de doença celíaca. Neste caso, o teste do HLA é útil só se for negativo. O teste do HLA será muito provavelmente positivo, se a sorologia for positiva e os achados histológicos forem negativos.
- Para distinguir os irmãos que podem ter certeza de que é improvável que desenvolvam doença celíaca daqueles que precisam ser monitorados para o desenvolvimento da doença.
- Em indivíduos com outras doenças autoimunes e alguns transtornos genéticos que devem ser analisados para doença celíaca (por exemplo, tireoidite autoimune).

3.3 Fatores ambientais

- O glúten é essencial para o desenvolvimento da doença celíaca.
- Os ensaios controlados aleatórios não confirmaram, como se supunha antigamente, que a introdução precoce de glúten (<5 meses de idade) ou posterior (aos 12 meses de idade) possa reduzir o risco de doença celíaca [48–50]. Ainda não está claro se importa ou não a quantidade de glúten recebida em idade precoce [51]. A duração da amamentação (exclusiva, total ou no momento da introdução do glúten) também não está associada a um risco reduzido de desenvolver doença celíaca [48–50,52].
- A perda de tolerância ao glúten pode ocorrer a qualquer momento da vida como consequência de outros agentes desencadeantes, além do glúten.

4 História clínica e sintomas-chave

O recente aumento do número de pacientes diagnosticados com doença celíaca está relacionado com a maior consciência entre os médicos sobre a muito ampla variedade de manifestações clínicas da doença [3,35,38,53,54]. Também está relacionado ao desenvolvimento e à disponibilidade regional de testes de triagem precisos, bem como ao aumento genuíno da incidência. [35,36].

No âmbito clínico foi observado uma ampla gama de sintomas. Aqui seguimos as “definições de Oslo” para a doença celíaca [3].

4.1 Doença celíaca clássica

Os pacientes com doença celíaca clássica apresentam sinais e sintomas de má absorção, como diarreia, esteatorreia, anemia ferropriva e perda de peso ou alterações do crescimento [3].

Adultos - sinais e sintomas

- Diarreia crônica (antigamente considerada o sintoma mais comum)
- Perda de peso
- Anemia ferropriva
- Distensão abdominal por inchaço
- Mal-estar e fadiga
- Edema (hipoproteinemia)
- Osteoporose

Crianças - sinais e sintomas

- Atraso no desenvolvimento, perda de peso, atraso no crescimento
- Vômitos
- Diarreia crônica
- Distensão abdominal por inchaço
- Anemia ferropriva
- Perda muscular
- Edema (hipoproteinemia)
- Irritabilidade e desconforto

4.2 Doença celíaca não clássica

Na doença celíaca não clássica, os pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais inespecíficos sem sinais de má absorção ou com manifestações extra-intestinais (sem sintomas gastrointestinais) [3,55]. A prevalência da doença celíaca não clássica é alta no mundo ocidental com pacientes apresentando principalmente anemia inexplicada por deficiência de ferro.

Adultos e crianças - sinais e sintomas

A apresentação pode ser monossintomática u oligossintomática, ou com baixa intensidade.

- Distensão abdominal
- Dor abdominal
- Crise celíaca (síndrome semelhante à cólera) [56]
- Fadiga crônica, falta de energia.
- Constipação crônica em crianças
- Enxaqueca crônica
- Manifestações dermatológicas (como erupção cutânea, psoríase, ampolas)
- Neuropatia periférica
- Hipertransaminasemia crônica inexplicada [57]

- Deficiência de ácido fólico
- Redução da densidade óssea
- Infertilidade inexplicada
- Puberdade tardia, menarca tardia/menopausa precoce
- Aborto espontâneo, parto prematuro ou recém-nascido pequeno para a idade gestacional, sem explicação
- Defeitos do esmalte dentário
- Dispepsia, saciedade precoce, anorexia
- Depressão e ansiedade, mau humor e irritabilidade
- Deficiência de vitamina B₁₂

4.3 Doença celíaca assintomática

Muitos pacientes, especialmente os diagnosticados durante a triagem, não informam nenhum sintoma, mesmo em questionário pormenorizado, e apesar da presença de lesões intestinais características. Uma dieta sem glúten conduz muitas vezes à melhoria na qualidade de vida, até em pacientes considerados assintomáticos no momento do diagnóstico [58]. Isto apoia a continuação da restrição dietética a longo prazo [59].

Esta diversidade de sintomas representa um desafio para os profissionais da saúde que não estão familiarizados com a doença celíaca.

Estudos em famílias mostraram que quase 50% dos pacientes celíacos recém diagnosticados têm uma evolução clínica assintomática [60]. Portanto, é provável que a metade da população não diagnosticada tenha esta forma clínica assintomática. No entanto, muitos pacientes com doença “assintomática” relatam uma “nova normalidade” após iniciar uma dieta sem glúten, e a maioria deles continua a dieta [61].

5 Diagnóstico de doença celíaca

5.1 Por que é difícil diagnosticar a doença celíaca?

- O amplo espectro de características clínicas, que podem variar durante a vida do paciente.
- Os sintomas podem se sobrepor aos da síndrome do intestino irritável.
- Os pacientes podem ter manifestações extraintestinais, ou inclusive nenhum sintoma.
- Existe uma falta de consciência sobre a doença celíaca entre os médicos (e pacientes).
- Há falta de capacidade de diagnóstico em algumas áreas geográficas, como a África intertropical.

Existem também vários “mitos”, como:

- A doença celíaca é rara.
- A doença celíaca ocorre:
 - Apenas em caucasianos
 - Principalmente na Europa e nos Estados Unidos.
 - Apenas na infância.
 - Apenas em pacientes com diarreia crônica.
- A doença celíaca pode ser curada após (um período de) tratamento.
- A doença celíaca é um transtorno leve e “o problema desaparece após o diagnóstico e uma dieta sem glúten”.

Em adultos e crianças, o diagnóstico de doença celíaca depende da presença de autoanticorpos positivos específicos para a doença celíaca e biopsias intestinais diagnósticas concomitantes [15].

Em pacientes sintomáticos com sinais de má absorção (doença celíaca clássica), foi sugerido que a presença de títulos elevados (10×) de autoanticorpos (anti-transglutaminase) confirmados por testes de autoanticorpos positivos (AAE ou DGP) em uma segunda amostra de sangue seria suficiente para diagnosticar doença celíaca, sem biopsias intestinais. Isso deve ser considerado após analisar os prós e contras com um médico especialista [62].

- Para diagnóstico, segundas biopsias (pós-tratamento) não são necessárias na maioria dos pacientes, se elas tiverem resultados positivos na sorologia diagnóstica inicial e responderem satisfatoriamente a uma dieta sem glúten. Não existe consenso entre especialistas ou diretrizes a respeito desta declaração [63,64].
- As segundas biopsias devem ser reservadas para pacientes nos quais as primeiras biopsias e testes sorológicos foram inconclusivos (por exemplo, enteropatia soronegativa) ou para pacientes que não respondem apesar da adesão estrita à dieta sem glúten [65].
- O teste de provocação com glúten, no qual é reintroduzido glúten puro ou alimentos contendo glúten, deve ser reservada para pacientes que iniciaram uma dieta sem glúten mas têm diagnóstico duvidoso [66,67].

Tabela 4 Algoritmo para o diagnóstico da doença celíaca

Pacientes sintomáticos	Populações de alto risco	Endoscopia e achados histológicos incidentais	
↓ SOROLOGIA	↓ SOROLOGIA	↓ SOROLOGIA	
Sorologia negativa → <u>Outro diagnóstico?</u>	Sorologia negativa → <u>Doença celíaca improvável</u>	Sorologia positiva → <u>Doença celíaca</u>	
Sorologia positiva → BIOPSIA	Sorologia positiva → BIOPSIA	Sorologia negativa → Teste HLA-DQ2 e -DQ8	
Biopsia positiva → <u>Doença celíaca</u>			
Biopsia negativa	Biopsia negativa → <u>Doença celíaca improvável</u>	Teste HLA negativo → <u>Outro diagnóstico?</u>	Teste HA positivo
↓ — Reavaliação — HLA-DQ2 e -DQ8 — Outro diagnóstico?			↓ — Reavaliação — Considerar outros testes sorológicos
	Biopsia positiva → <u>Doença celíaca</u>		

Fonte: adaptado de Kelly e col., *Gastroenterology* 2015 [64].

5.2 Quais pacientes devem ser examinados?

Uma revisão recente [68] sugere que, embora a doença celíaca cumpra vários critérios da OMS para a triagem em massa, ainda falta uma prova suficiente de seu benefício, e uma estratégia de detecção proativa de casos em grupos de alto risco é, hoje, a abordagem apropriada.

5.2.1 Pacientes com manifestações clínicas sugestivas de doença celíaca

- Diarreia crônica ou intermitente (por exemplo, SII)
- Anemia ferropriva
- Atraso no desenvolvimento
- Perda de peso
- Atraso no crescimento
- Puberdade tardia
- Amenorreia primária ou secundária

- Fadiga persistente
- Dermatite herpetiforme, tipo erupção
- Fratura por traumatismo menor/osteopenia/osteoporose
- Infertilidade
- Ataxia
- Aumento inexplicável das transaminases

5.2.2 Condições associadas a um maior risco de doença celíaca

- Diabetes mellitus tipo 1
- Doença tireoidiana autoimune
- Doença hepática autoimune
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA)
- Níveis elevados de aminotransferase sérica sem explicação

Nota: estas condições podem não estar relacionadas patogenicamente à doença celíaca, mas a alta prevalência de casos torna necessário fazer testes sorológicos aos pacientes.

5.2.3 Parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca

- Todos os parentes de primeiro grau devem ser triados para a doença celíaca.
- Aproximadamente 7-10% dos parentes de primeiro grau podem desenvolver doença celíaca, e o risco varia consideravelmente segundo sua relação com o paciente índice.
- O risco de ter doença celíaca é maior nos irmãos (9%), seguido por filhos (8%) e pais (3%). Enquanto as irmãs e filhas do paciente índice têm maior risco de ter doença celíaca (uma em cada sete e uma em cada oito, respectivamente), o risco é de um em cada 13 filhos, um em cada 16 irmãos, uma em cada 32 mães e um em cada 33 em pais. O risco de ter doença celíaca é maior nos parentes de segundo grau (2,3%) dos pacientes, em comparação com a população geral [69].
- Tipificação HLA para todos os parentes de primeiro grau; não fazer mais exames naqueles que são negativos para HLA-DQ2/8. O risco de casos positivos para HLA-DQ2 /-DQ8 varia segundo os alelos presentes com o maior risco para indivíduos homocigotos para DQ2. A soroconversão anual acumulada para anticorpos positivos foi estimada em menos de 1%, com a maior taxa de incidência entre os 12 e 36 meses [44].

5.3 Diferenças nos critérios diagnósticos da doença celíaca

Os critérios diagnósticos para a doença celíaca podem diferir em algumas partes do mundo devido a vários fatores.

- Os títulos de corte para a maioria dos testes sorológicos são baseados em dados de populações caucasianas. O título de corte para um teste positivo, sensibilidade e especificidade pode variar com a idade, etnia e região de residência.
- Embora a doença celíaca seja a causa predominante de anomalias vilositárias nas populações caucasianas, em muitos países o espru tropical, as infecções parasitárias e as doenças imunoproliferativas do intestino delgado também são causas importantes de anomalias vilositárias.

5.4 Testes diagnósticos

5.4.1 Endoscopia em pacientes com suspeita de doença celíaca

Embora a endoscopia não seja suficientemente sensível nem específica [70] para detectar a doença celíaca, os seguintes achados endoscópicos [71] devem levantar suspeita:

- Pregas duodenais serrilhadas
- Fissuras nas pregas e um padrão de mosaico na mucosa
- Pregas achatadas
- Pregas de tamanho reduzido e/ou que desaparecem com máxima insuflação
- Ausência de vilosidades na ampliação
- Aparência granular do bulbo duodenal

As biópsias da mucosa intestinal sempre devem ser obtidas quando for observada qualquer uma das características endoscópicas acima expostas. Também devem ser obtidas biópsias endoscópicas, apesar das pregas endoscópicas parecerem normais, se há suspeita clínica da doença, uma vez que muitos pacientes com doença celíaca podem ter pregas aparentemente normais. A ausência de achados endoscópicos tem baixo valor preditivo para excluir a possibilidade de doença celíaca em populações de baixo risco. [64,70].

5.4.2 Biópsia intestinal e histologia

A combinação de anomalias vilositárias observadas nas biópsias intestinais, juntamente com um teste sorológico positivo, é o critério diagnóstico padrão ouro para a doença celíaca. Uma classificação de Marsh modificada para anomalias vilositárias, é muito utilizada hoje em dia para avaliar a gravidade da atrofia vilositária na prática clínica. [63,72,73].

Embora as alterações histológicas observadas na doença celíaca sejam consideradas características, elas não são patognômicas, porque alterações semelhantes podem ser observadas em várias outras afecções, como espru tropical, infecção parasitária, imunodeficiência comum variável, enteropatia pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e drogas e enteropatia induzida por alergia alimentar (como o leite de vaca).

A doença celíaca afeta predominantemente a mucosa do intestino delgado proximal, com danos diminuindo gradualmente em intensidade em direção ao intestino delgado distal, embora em casos graves as lesões possam se estender para áreas mais distais [20].

As lesões no duodeno/jejuno superior podem ser irregulares, e podem passar despercebidas se a amostragem da mucosa for insuficiente. Devem ser tomadas quatro a seis amostras de biópsia [3] da segunda parte do duodeno e do bulbo duodenal. Em pacientes com doença celíaca ultracurta, a anatomia patológica pode se limitar ao bulbo duodenal, o que ressalta a importância das biópsias nessa área [74]. As biópsias devem ser tomadas quando os pacientes estão em dieta contendo glúten (pelo menos 3g de glúten por dia durante 2 semanas) [75]. Um diagnóstico histológico negativo pode justificar uma segunda biópsia em pacientes selecionados com anticorpos positivos, como anticorpos anti-tTG, anti-DGP e/ou endomísio elevados.

As amostras para biópsia tomadas do duodeno proximal, acima da ampola de Vater, podem apresentar artefatos (por exemplo, estiramento das vilosidades) produzidos pelas glândulas submucosas de Brunner, que podem ser interpretadas falsamente como mucosa plana.

Sob microscopia óptica, os achados histológicos mais característicos [20] em pacientes com doença celíaca que estão ingerindo glúten são:

- Maior densidade de linfócitos intraepiteliais (> 25/100 células epiteliais)
- Hiperplasia das criptas, com diminuição da relação vilosidade/cripta
- Vilosidades aplainadas ou atrofiadas
- Infiltração de células mononucleares na lâmina própria
- Alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais nas células epiteliais

É altamente recomendado que o relatório do patologista descreva as alterações seguindo um formato estruturado incluindo as histológicas acima mencionadas, contagem de linfócitos intraepiteliais e interpretação em termos da classificação de Marsh modificada. Os patologistas também devem comentar a qualidade das biopsias. Se as biopsias são de baixa qualidade, com pequenos fragmentos não orientados, o patologista deve abster-se de fazer um diagnóstico. Nestes casos, a endoscopia com biopsias múltiplas deve ser repetida antes da restrição do glúten.

Uma série de estudos bem elaborados por Marsh [20] permitiu interpretar a ampla gama de danos na mucosa induzidos pelo glúten, com as alterações histológicas celíacas variando de mucosa normal até atrofia vilositária subtotal/total em pacientes com doença celíaca. A classificação de Marsh modificada é muito utilizada na prática clínica [73,76]. Outra classificação mais simples foi proposta para minimizar a variabilidade intraobservador [77].

Tabela 5 Classificação de Marsh modificada do dano do intestino delgado induzido pelo glúten [73,76]

Fase 0	Mucosa pré-infiltrativa; até 30% dos pacientes com dermatite herpetiforme (DH) ou ataxia por glúten têm amostras de biopsia de intestino delgado de aspecto normal
Fase 1	Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (LIE) para mais de 25 por 100 enterócitos em relação a cripta/vilosidade normal
Fase 2	Hiperplasia das criptas. Além do aumento de LIE, há um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades
Fase 3	Atrofia vilositária. Esta é a lesão celíaca clássica, encontrada em 40% dos pacientes com DH. Apesar das lesões marcantes na mucosa, muitos indivíduos são assintomáticos e, portanto, classificados como casos subclínicos ou silentes. Esta lesão é característica, mas não patognomônica, da doença celíaca; também pode ser vista na giardíase severa, na alergia alimentar infantil, ou síndrome pós-enterite, na doença do enxerto contra hospedeiro, na isquemia crônica do intestino delgado, no espru tropical, nas deficiências de imunoglobulina e outras deficiências imunitárias e rejeição de aloenxerto.

5.5 Testes de anticorpos séricos

Dois grupos principais de marcadores sorológicos doença celíaca não tratada demonstraram ser altamente sensíveis e específicos: [78,79]:

- **Autoanticorpos dirigidos contra autoantígeno**
— Anticorpos antiendomísio (AAE) e antitransglutaminase tecidual (anti-tTG)
- **Anticorpos dirigidos contra agente agressor (gliadina)**
— Anticorpos contra peptídeos de gliadina deaminados sintéticos (anti-DGPs)

Todos esses anticorpos são baseados na imunoglobulina A (IgA) ou imunoglobulina G (IgG). Especificamente, os testes baseados em IgG são úteis para detectar a doença celíaca em pacientes selecionados com deficiência de IgA.

- Pacientes com baixo título de anticorpos e mucosa intestinal normal podem ter um teste falso positivo. O teste sorológico deve ser repetido após 6 meses quando o paciente estiver ingerindo uma dieta contendo glúten. Se o teste tornar negativo, isso pode ser considerado como uma soropositividade transitória. Existem poucos dados sobre o seguimento desses pacientes a longo prazo.
- Se a sorologia permanecer positiva, esses pacientes podem ter doença celíaca potencial e devem ser controlados e a biopsia original revisada. A maioria dos pacientes com doença celíaca potencial desenvolvem mais tarde a doença.
- Também, 30% dos pacientes com dermatite herpetiforme com achados sorológicos positivos têm histologia normal. No entanto, é recomendada uma DSG/ddf mesmo com histologia negativa, pois restaura a sorologia positiva e as lesões cutâneas.
- As pessoas assintomáticas com títulos justo no nível de corte (limite) devem voltar a fazer o teste após 3-6 meses com uma dieta normal (sem restrição nem redução do glúten). Os

indivíduos sintomáticos com sorologia limite devem se submeter a uma biópsia de todos modos, possivelmente após aumentar a quantidade de glúten em sua dieta.

- Os testes de anticorpos contra a gliadina nativa (AGA-IgA ou AGA-IgG) não são sensíveis nem específicos para a doença celíaca e não devem ser usados [62].
- Os testes para medir os anticorpos celíacos específicos em fezes, urina e saliva têm um desempenho inferior aos testes sanguíneos e não devem ser usados na prática clínica.

5.5.1 IgA AAE

Os anticorpos endomísio IgA se unem ao endomísio, o tecido conjuntivo localizado ao redor do músculo liso, produzindo um padrão de coloração característico que pode ser visualizado com imunofluorescência indireta [80]. Os testes devem ser titulados, se possível; os títulos séricos positivos de anticorpos endomísio IgA no soro, mesmo baixos, são específicos da doença celíaca. O teste é caro, depende do observador, exige muita mão-de-obra e um especialista para fazer uma interpretação correta. O antígeno alvo foi identificado como transglutaminase-2 tecidual. O teste do anticorpo endomísio IgA é moderadamente sensível (cerca de 80%) e tem a maior especificidade de todos os testes específicos para doença celíaca (com cerca de 100% de especificidade, se realizado por operadores experientes) para doença celíaca não tratada (ativa) [62,78].

5.5.2 IgA anti-tTG

Os anticorpos anti-tTG são muito sensíveis e específicos para o diagnóstico da doença celíaca [81]. Os testes de ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA) para anticorpos IgA anti-tTG são muito utilizados na prática clínica atual. Eles estão amplamente disponíveis e são simples de executar; a interpretação dos resultados depende menos do observador e são menos caros do que o ensaio de imunofluorescência necessário para detectar anticorpos anti endomísio IgA [78,79]. Curiosamente, tTG tem como alvo o mesmo autoantígeno (tTG) que AAE. A precisão diagnóstica dos ensaios de IgA anti-tTG foi melhorada com o uso de tTG humana em vez das preparações tTG não humanas (com pior precisão diagnóstica) usadas em kits de imunoensaio anteriores. Embora os anticorpos anti-tTG sejam utilizados em todo o mundo, ainda existem diferenças substanciais no desempenho de diferentes kits comerciais [79].

5.5.3 Anticorpos IgA e IgG anti-DGP

Um ELISA baseado na detecção de peptídeos de gliadina deaminados (DGPs) desenvolvidos de forma sintética foi introduzido há alguns anos, e a pesquisa clínica mostrou que este ensaio tem um nível muito elevado de precisão diagnóstica em populações de alto e baixo risco. Isso foi confirmado em estudos recentes [82].

Os anti-DGP de classe IgG têm melhores resultados do que os testes DGP baseados em IgA para diagnosticar a doença celíaca [82–84]. [

5.5.4 Escolha do teste sorológico mais adequado em diferentes contextos clínicos

Os testes sorológicos específicos para a doença celíaca são importantes para os dois propósitos a seguir [78,85]:

1. Confirmar a dependência do glúten em pacientes com enteropatia (diagnóstico).

- IgA AAE, IgA anti-tTG, e IgG anti-DGP e IgA têm desempenho semelhante, oferecendo os substitutos mais valiosos para a dependência do glúten.
- Os testes baseados em IgG (anti-DGP, AAE e tTG) parecem ser muito úteis em pacientes com deficiência de IgA negativos para os testes baseados em IgA.

2. Selecionar os pacientes para a biópsia duodenal

Para reduzir a necessidade de biópsias duodenais e considerando a diferente precisão dos testes sorológicos, uma série de algoritmos duodenais é usada para selecionar os pacientes para biópsia em diferentes contextos clínicos.

Escolha do teste sorológico para triagem da população geral:

- O IgA anti-tTG, combinado com IgA total e um teste baseado em IgG (naqueles indivíduos com deficiência de IgA) constitui o algoritmo de primeira linha mais utilizado para a triagem, graças a sua alta sensibilidade e ótima especificidade.
- O valor preditivo positivo em populações de baixo risco depende do nível de titulação [86,87]. Os indivíduos assintomáticos com títulos baixos (por exemplo, menos de três vezes os valores de corte) devem ser testados novamente após 3-6 meses de uma dieta com alto teor de glúten antes de considerar a endoscopia e as biopsias.
- Um algoritmo sorológico, com ensaios seriados de triagem mais específicos (por exemplo, AAE) foi muito utilizado para melhorar a precisão diagnóstica na população geral [86,88].
- Uma combinação de testes pode melhorar a detecção de casos. Se os testes forem simultaneamente positivos, a doença celíaca será o diagnóstico mais provável [85,89,90].

O teste AAE requer observadores experientes. Os testes baseados em ELISA / radioimunoensaio para a detecção de IgA anti-tTG ou IgG anti-DGP devem, portanto, ser recomendados em lugares com pouca experiência.

5.6 Determinação de genótipos HLA-DQ2/-DQ8

A determinação do genótipo HLA-DQ2/-DQ8 pode ser importante no diagnóstico de doenças soronegativas e para excluir a doença celíaca antes de iniciar uma provocação formal com glúten.

5.7 Dieta presuntiva sem glúten

Em algumas áreas geográficas, como na África intertropical, onde as instalações de diagnóstico são insuficientes ou inacessíveis, uma dieta presuntiva sem glúten pode ser uma ferramenta diagnóstica indireta, se a melhoria clínica for radical [29]. Como tal, é fácil introduzir em muitas áreas da África um tratamento de baixo custo e sem risco. A principal dificuldade é convencer os pais a introduzir uma dieta na criança desnutrida e, especialmente, a duração da dieta ao longo da vida (embora essa dificuldade não seja específica dos trópicos).

Embora essa estratégia seja relevante em áreas isoladas, onde pode ser a única maneira de confirmar e tratar a doença celíaca, é altamente recomendável que ela seja aplicada nos locais onde a sorologia estiver disponível.

Em todas as pessoas que iniciam uma dieta sem glúten (por qualquer motivo, por exemplo, alergia ao trigo, estilo de vida, SII), é obrigatório excluir a doença celíaca mediante um teste negativo para anticorpos celíacos específicos antes de iniciar a dieta.

5.8 Diagnóstico diferencial

As manifestações clínicas da doença celíaca são variadas e elas podem imitar os conjuntos de sintomas de muitas outras doenças gastrointestinais. Além disso, as lesões histológicas sugestivas de doença celíaca também estão presentes em muitas outras afecções, tais como:

- Espru tropical
- Estados de imunodeficiência combinada
- Giardíase
- Enteropatia induzida por fármacos (olmesartan, micofenolato)
- Enteropatia pelo HIV
- Dano por radiação
- Quimioterapia recente
- Doença do enxerto contra hospedeiro
- Isquemia crônica
- Cólera
- Doença de Crohn
- Infecção pela *Helicobacter pylori*

- Gastroenterite eosinofílica
- Enteropatia causada por alergia alimentar (em crianças pequenas)
- Enteropatia autoimune
- Desnutrição severa

5.9 Por que deve ser detectada a doença celíaca?

A introdução de uma DSG nos pacientes com doença celíaca sintomática pode melhorar de forma significativa os sintomas, os parâmetros bioquímicos anormais e a qualidade de vida [91]. O tratamento ao longo da vida também reduz o risco de complicações malignas e não malignas. Segue havendo preocupação sobre as consequências a longo prazo nos pacientes assintomáticos, e se manter uma DSG durante toda a vida é necessário para todos os pacientes. Vários estudos sugerem que os pacientes que têm a doença detectada durante a triagem, a maioria dos quais pode ser assintomática, podem melhorar sua qualidade de vida a longo prazo com uma DSG [92,93].

Os pacientes com doença celíaca (não tratada a longo prazo) têm risco elevado de complicações benignas e malignas, e de mortalidade [64,94,95].

- Câncer — maior risco nos primeiros anos após o diagnóstico – diminui para risco (quase) normal no quinto ano [96]; o incremento geral do risco é 1,35
- Linfomas malignos
- Adenocarcinoma do intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Infertilidade inexplicada (12%)
- Saúde e crescimento dos ossos prejudicados (osteoporose 30-40%)
- Fraturas ósseas: risco aumentado 35% para pacientes com DC sintomática clássica [97,98]
- O risco de mortalidade é elevado em pacientes celíacos adultos, devido a um maior risco de neoplasia fatal (índice de risco, 1,31; intervalos de confiança de 95%: 1,13 a 1,51 em um estudo) [64]
- Resultado adverso da gravidez [99]

6 Tratamento da doença celíaca

O único tratamento para a doença celíaca, hoje, é uma dieta estritamente livre de glúten por toda a vida [20,66,100,101]. Nenhum alimento ou medicamento contendo glúten de trigo, centeio e cevada ou derivados pode ser ingerido. Pequenas quantidades de glúten podem ser prejudiciais.

- Eliminação do glúten (redução a <20 mg/dia de glúten) da dieta dos pacientes celíacos leva a uma remissão sintomática, sorológica e histológica na maioria dos pacientes [84,93].
- Aproximadamente 70% dos pacientes relata uma melhoria dos sintomas nas 2 semanas posteriores ao início da dieta sem glúten [93].
- Crescimento e desenvolvimento das crianças se normalizam com adesão à dieta sem glúten. Muitas complicações podem ser prevenidas com dieta sem glúten [102,103].
- Com controle dietético estrito, os títulos dos anticorpos específicos da doença celíaca se normalizam.
- Embora as alterações vilositárias comecem a melhorar nos meses posteriores ao início da dieta sem glúten, a resolução histológica completa pode levar anos e pode não ser alcançada em todos os pacientes [104,105]. Existe evidência de que a falta de resolução histológica pode depender do consumo persistente de glúten [64].

O limite seguro de ingestão de glúten varia de paciente para paciente e foi considerado de 10 a 100 mg/dia, embora um estudo recente tenha indicado que o limite superior não deveria ser maior a 50 mg/dia [106].

- Aveia pura e não contaminada não é tóxica em mais de 95% dos pacientes com doença celíaca e foi utilizada como parte das DSG em alguns países (como a Finlândia) em adultos e crianças durante mais de 15 anos sem um risco aumentado de enteropatia. Há um subgrupo muito pequeno (<5%) para os quais a aveia não é segura [107,108]. Em alguns países há relutância em recomendar o uso liberal da aveia, por causa das dificuldades em garantir que a aveia comercialmente disponível não esteja contaminada com outros grãos. Portanto, é possível recomendar uma dieta sem aveia, pelo menos durante os primeiros meses de tratamento.
- *Arroz* e *milho* podem ser incluídos na dieta sem glúten.

Embora a maioria dos pacientes tenha uma resposta clínica rápida a uma dieta sem glúten, a velocidade da resposta varia. Os pacientes graves podem requerer hospitalização, reposição de líquidos e eletrólitos, nutrição intravenosa, ferro, vitaminas e, às vezes, corticoides [109].

Os pacientes devem ser encorajados a ingerir alimentos naturais ricos em ferro e folato, especialmente se houver deficiência comprovada destes minerais. Os pacientes devem consultar um/a nutricionista conhecedor/a das dietas sem glúten, especialmente durante o primeiro ano após o diagnóstico. Nem todos os nutricionistas estão familiarizados com a complexidade de uma dieta sem glúten, e os grupos de apoio locais ou nacionais, em geral, podem oferecer a maior parte da informação necessária.

O apoio ao paciente e a educação no momento do diagnóstico são muito importantes e devem fazer parte do tratamento [110].

Adolescentes com doença celíaca devem passar por um processo de transição formal, com educação e uma transferência estruturada para o sistema de cuidados de adultos [111].

6.1 Recomendações após o diagnóstico

No seguimento da doença celíaca, é importante considerar as seguintes recomendações para avaliar a DSG:

- Os testes sorológicos não podem detectar a ingestão mínima de glúten (traços), portanto, uma abordagem interdisciplinar é necessária para uma avaliação detalhada da situação clínica e da DSG. Essa avaliação deve ser feita por médicos especialistas e nutricionistas [93,112].
- A necessidade de repetidas biópsias duodenais para avaliar a cicatrização e avaliar a adesão a uma GFD é um assunto controverso entre os especialistas. Embora essa abordagem seja frequentemente usada na prática, não está claro se é necessário que os pacientes que respondem clinicamente à DCG tenham níveis negativos ou reduzidos de anticorpos. Entre os especialistas que recomendam repetir as biópsias, não está bem definido qual é o melhor momento para obter as amostras. A cicatrização completa da mucosa intestinal também é frequentemente lenta ou incompleta, especialmente em adultos. As biópsias intestinais devem ser consideradas obrigatórias em pacientes com sintomas persistentes apesar da evidência de uma DSG estrita.
- A causa mais provável em pacientes que não respondem ao tratamento é o consumo contínuo de quantidades elevadas de glúten, ou de traços de glúten (intencionais ou despercebidos) [108,113,114].

A seguir, um resumo das recomendações para seguimento após diagnóstico e ferramentas para monitorar a adesão a uma dieta sem glúten [9] durante o primeiro ano após o diagnóstico:

Avaliação clínica: verificar sintomas e fazer exames laboratoriais (como hemograma completo, estado do ferro, vitamina B₁₂, sorologia celíaca, cálcio, vitamina D) e testes sorológicos para doença celíaca (os melhores preditores até agora: determinação quantitativa de IgA anti-tTG e IgA anti-DGP) [84,104,115].

- Crianças e adolescentes devem ser monitorados anualmente (antropometria, desenvolvimento puberal, sorologia celíaca específica) por um pediatra ou gastroenterologista pediátrico até alcançarem sua altura final.
- A densitometria óssea pode ser feita para ter um valor de referência da massa óssea [116].
- Vacinação contra pneumococos, *Haemophilus influenzae*, meningococos [117].
- Consulta com nutricionista: avaliação do estado nutricional e da adesão a uma dieta livre de glúten com base em entrevista, diário de alimentação e frequência do consumo (coincidindo com controle médico na visita clínica).
- O paciente deve ser ajudado a participar de grupos de apoio com experiência comprovada em doença celíaca; os níveis de adesão à dieta sem glúten estão associados à participação em grupos de apoio e acompanhamento nutricional regular [118,119].
- Se for necessário e/ou solicitado, deve ser oferecida uma consulta psicológica [120].

6.2 Dieta sem glúten

6.2.1 Alimentos não permitidos na dieta sem glúten

Grãos, amidos e farinha *não permitidos* em dietas sem glúten [101,121]:

- Cevada
- Farelo
- Bulgur
- Cuscuz
- Farinha durum
- Einkorn (*Triticum monococcum*)*
- Emmer (*Triticum dicoccum*)*
- Faro*
- Glúten, farinha de glúten
- Farinha de Graham
- Kamut™ (trigo Khorasan)*
- Malte, extrato de malte, aromatizante de malte, xarope de malte
- Aveia, farelo de aveia, xarope de aveia - não rotulado como livre de glúten
- Centeio
- Sêmola (trigo duro) *
- Espelta (trigo dinkel, *Triticum spelta*)
- Triticale
- Germe de trigo, amido de trigo, farelo de trigo
- Qualquer produto com trigo, cevada ou centeio

* Variedades de trigo

Aveia pura sem contaminar está disponível em alguns países, mas permitida em determinada quantidade. Embora muitos estudos indiquem que os pacientes com doença celíaca podem consumir aveia sem problemas em quantidades moderadas, existe preocupação pela possível contaminação da aveia com trigo e cevada na fase de processamento dos cereais.

6.2.2 Alimentos permitidos na dieta sem glúten

Grãos, farinhas e amidos sem glúten *permitidos* na dieta livre de glúten:

- Amaranto
- Araruta
- Farinhas de feijão
- Trigo sarraceno
- Milho
- Grão de bico
- Sementes
- Painço

- Farinha Montina (arroz indiano)
- Farinha de frutos secos
- Aveia (não contaminada, etiquetada como livre de glúten)
- Farinha de batata, amido de batata
- Quinoa
- Arroz, todas as formas (integral ou moreno, branco, doce, silvestre, jasmine, basmati, arroz glutinoso, arroz polido, farelo de arroz)
- Farinha de sorgo
- Farinha de soja
- Tapioca
- Farinha de Teff

Embora esses cereais, farinhas e amidos sem glúten sejam permitidos na DSG, pode haver problemas com a contaminação cruzada com trigo e cevada. Portanto, é preciso analisar os amidos e farinhas para uma detecção preliminar de glúten antes de permitir seu uso na dieta dos pacientes celíacos. Alguns países publicam periodicamente listas atualizadas de produtos sem glúten na internet. Os alimentos na lista foram analisados para detectar o teor de glúten [122,123].

6.2.3 Outros alimentos para uma dieta básica sem glúten

- Laticínios
- Todas as carnes frescas e em conserva sem glúten.
- Mariscos
- Ovos
- Legumes secos: lentilhas, grão de bico, ervilhas, feijão, nozes, sementes: envasadas, não soltas
- Frutas (frescas, congeladas, enlatadas) e sucos naturais.
- Legumes (frescos, congelados, enlatados) e sucos de vegetais simples.
- Óleos vegetais líquidos.

6.2.4 Artigos vários permitidos na dieta sem glúten

- Doces: mel, xarope de milho, açúcar (mascavo e branco)
- Lanches: pipoca, nozes (frutos secos), pickles, azeitonas, batatas fritas sem glúten (batatinhas fritas)
- Condimentos: ervas naturais, pimenta-do-reino negra pura, vinagres (maçã, uva ou vinho)

Cozimento e preparação de alimentos: os pacientes devem ser instruídos a não contaminar alimentos sem glúten, por exemplo, usando utensílios de cozinha, superfícies de cozimento e torradeiras separados.

A maioria dos alimentos produzidos industrialmente contém ingredientes não permitidos. É importante prestar atenção ao rotulado e conferir quais alimentos estão permitidos nas listas disponíveis. É muito importante poder integrar um grupo de apoio.

A dieta sem glúten é pobre em fibras. Os pacientes devem ser aconselhados a ingerir uma dieta rica em fibra complementada com arroz integral, milho, batata e abundantes vegetais. Qualquer deficiência dietética como ferro, ácido fólico, cálcio e (muito raramente) vitamina B12 deve ser corrigida.

6.3 Prevenção — triagem

Atualmente, não existem medidas definitivas para a prevenção primária da doença celíaca com base no tempo de introdução do glúten para lactentes ou na duração da amamentação. Ensaios controlados randomizados falharam em induzir a tolerância administrando pequenas quantidades de glúten [48] ou atrasando a introdução do glúten até depois dos 12 meses de

idade [49]. Ainda se discute se a quantidade de glúten administrada é importante [51,124,125]. A detecção precoce e o tratamento são os métodos mais válidos para a prevenção secundária da doença celíaca [126].

No debate sobre como melhorar a detecção dos transtornos relacionados ao glúten, alguns recomendam mudar de um caso de alto risco para uma política ativa de testes sorológicos da doença celíaca na população geral [68,127].

6.4 Novas opções de tratamento

Como os passos envolvidos na imunopatogênese da doença celíaca têm sido gradualmente desvendados, muitos alvos imunopatogénéticos estão sendo explorados para tratamentos alternativos/adjuntos, como a digestão intraluminal de glúten, a melhora nas funções de barreira e os imunomoduladores. Muitas das novas opções atingiram a fase dos ensaios clínicos, mas nenhuma delas está disponível ainda para uso clínico.

6.5 Seguimento

6.5.1 Avaliação de laboratório

A sorologia celíaca pode ser útil, mas a diminuição das concentrações de anticorpos celíacos específicos indica redução do glúten e têm capacidade limitada para definir a adesão completa. Uma vez que os anticorpos tenham se normalizado, um subsequente aumento no nível é considerado um bom indicador da ingestão de glúten. A medida definitiva de adesão é a demonstração da cicatrização intestinal, mas isso pode não ocorrer inclusive em pacientes que evitem estritamente o glúten.

Intervalo de avaliação: a cada 3-6 meses, até que os exames basais anormais sejam corrigidos ou até a estabilização clínica; depois, a cada 1-2 anos.

- Estudos recentes sugerem que a realização de testes periódicos para IgA anti-tTG ou IgA anti-DGP constitui o método preferido para monitorar a adesão.
- Embora estes testes não identifiquem indiscrições dietéticas secundárias - os títulos normais são insensíveis à exposição contínua ao glúten ou à enteropatia - uma redução contínua nas concentrações séricas ajuda a avaliar a adesão à dieta.
- Os títulos limítrofes persistentes, elevados ou crescentes, indicam exposição significativa ao glúten [64].

6.5.2 Consulta com nutricionista

Frequência: idealmente a cada 3-6 meses até normalização clínica; depois, a cada 1-2 anos. Isto é especialmente importante em mulheres em idade fértil e durante a gravidez. Um nutricionista especializado deve ser consultado para:

- Avaliar o estado nutricional atual do paciente.
- Identificar a ingestão de macronutrientes e/ou micronutrientes e detectar deficiências e/ou excessos.
- *É importante que os pacientes com doença celíaca consultem um especialista e que consumam uma dieta balanceada incluindo vitaminas, cálcio e fibras.*
- Analisar hábitos alimentares e possíveis fatores que afetam o acesso à dieta.
- Fornecer informação e iniciar a dieta sem glúten.
- Fornecer educação sobre a dieta.
- Fazer seguimento e avaliar a adesão à dieta e reforçar a orientação nutricional.

Os pacientes que não conseguem aderir à dieta podem precisar de apoio com ajuda psicológica.

6.5.3 Persistência dos sintomas

A persistência dos sintomas quase sempre é provocada pela ingestão contínua de glúten. Uma dificuldade comum com a dieta sem glúten é a *contaminação cruzada* e a presença de glúten suspeitado nos alimentos processados e/ou medicamentos. O glúten é amplamente usado em alimentos processados; pode ser um ingrediente oculto, por isso, é prudente que os pacientes verifiquem sempre a lista de ingredientes antes de comprar os produtos. Se a resposta a uma dieta sem glúten for subótima, a ingestão intencional ou inadvertida de glúten deve ser considerada. Nestes casos, a persistência de sorologia positiva pode identificar intervalos importantes e contínuos na adesão à dieta.

Lista de causas de persistência dos sintomas em pacientes com doença celíaca:

- Síndrome do intestino irritável, sobreposta ou ingestão inadvertida de glúten (causas mais comuns)
- Diagnóstico errado
- Intolerância primária à lactose
- Alergias alimentares que não sejam trigo
- Insuficiência pancreática
- Colite microscópica
- Supercrescimento bacteriano
- Doença intestinal inflamatória
- Jejunite ulcerativa*
- Linfoma de células T associado a enteropatia*
- Doença celíaca refratária*

* As três últimas podem ser consideradas complicações de doença celíaca prolongada

6.6 Transferência de cuidados desde a infância até a idade adulta

Adolescentes/jovens adultos com doença celíaca correm o risco de abandono “médico” antes e durante a transferência para o sistema de cuidados de saúde de adultos [128,129]. Em geral, os adultos com doença celíaca estão acostumados a cuidar de sua dieta e aprendem rapidamente o que podem comer. No entanto, os adolescentes geralmente ainda são ajudados pelos pais e cuidadores e podem não ser autônomos em lidar com a doença. Não existem diretrizes precisas para preencher a lacuna entre os serviços pediátrico e adulto para a doença celíaca, e agora o que é recomendado é dar uma atenção médica de transição. A clínica de transição deve se concentrar na educação (problemas dietéticos e de saúde), na necessidade de monitorar a doença além de lidar com os problemas psicológicos que possam surgir [111].

6.7 Doença celíaca refratária

A doença celíaca refratária é definida como a persistência (ou recorrência) de sintomas clínicos e anomalias histopatológicas associadas a sintomas clínicos, apesar da excelente adesão à DSG durante pelo menos 12 meses [108]. Isto pode ocorrer na apresentação (primária) ou após uma resposta inicial à dieta sem glúten (secundária) [130]. A doença celíaca refratária deve ser considerada especialmente em pacientes celíacos diagnosticados após os 50 anos.

Há dois subtipos de doença celíaca refratária:

- *Tipo I*, com linfócitos intraepiteliais fenotipicamente normais
- *Tipo II*, com expansão clonal de linfócitos intraepiteliais e um fenótipo aberrante com déficit de receptores de células CD3, CD8 e células T de superfície

A doença de tipo II é considerada uma forma de linfoma intraepitelial de baixo grau, revelada por má absorção severa que não responde à dieta sem glúten. Esta é a forma mais grave e está associada a uma alta taxa de mortalidade [131].

7 Apêndice

7.1 Abreviações

Tabela 6 Abreviações utilizadas nesta diretriz OGM

AGA	Anticorpo antigliadina
IAT	Inibidor amilase/tripsina
DC	Doença celíaca
DGP	Peptídeo desaminado de gliadina
DH	Dermatite herpetiforme
EATL	Linfoma de células T associado a enteropatia
ELISA	Imunoensaio ligado a enzima
AAE	Anticorpo antiendomísio
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas
FODMAP	oligo-, di-, monossacarídeos e polióis fermentáveis
DSG	dieta sem glúten
TRG	Transtorno relacionado ao glúten
HVI	Vírus de imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
DII	Doença intestinal inflamatória
SII	Síndrome do intestino irritável
DMDI	Diabetes mellitus dependente de insulina
LIE	Linfócito intraepitelial
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
SGNC	Sensibilidade ao glúten não celíaca
NRCD	Doença celíaca não responsiva
TG2	Transglutaminase 2
tTG	Transglutaminase tecidual
AT	Alergia ao trigo
WGO	Organização Mundial de Gastroenterologia
OMS	Organização Mundial da Saúde

7.2 Diretrizes padrão ouro

- **2016:**
Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. (*Transição da infância para a idade adulta na doença celíaca: relatório de consenso de Praga*). Ludvigsson et al. Gut 2016;65:1242–51 [111].
- **2014:**
Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. (*Diagnóstico e tratamento da doença celíaca em adultos: diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia*). Ludvigsson et al. Gut 2014;63:1210–28 [63].
- **2013:**
ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. (*Diretrizes clínicas da ACG: diagnóstico e manejo da doença celíaca*). Rubio-Tapia et al. Am J Gastroenterol 2013;108:656–76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79 [132].
- **2012:**
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. (*Diretrizes para o diagnóstico da doença celíaca da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica*). Husby et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136–60 [87].
- **2005:**
Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (*Diretriz para o diagnóstico e tratamento da doença celíaca em crianças: recomendações da Sociedade Norteamericana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica*). Hill et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1–19 [67].

7.3 Referências

1. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(6):741–7.
2. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(9):516–25.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43–52.
4. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;13.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
6. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D’Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107(12):1898–906.
7. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):508–14.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145(2):320–328.e3.
9. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(9):1604–1612.e3.
10. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7(6):4542–54.
11. Carroccio A, D’Alcamo A, Mansueto P. Nonceliac wheat sensitivity in the context of multiple food hypersensitivity: new data from confocal endomicroscopy. *Gastroenterology* 2015;148(3):666–7.
12. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166(4):805–11.
13. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1217–25.
14. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):455–61.
15. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636–51.
16. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286–92.
17. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219–31.
18. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(10):1179–83.
19. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):63–89.

20. 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.
21. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700–4.
22. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Taulil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):689–92.
23. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):429–34.
24. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):773–96.
25. Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Green PHR. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):1012–5.
26. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354(9179):647–8.
27. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1622–5.
28. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, Mehnaz A, Mubarak M, Abbas Z, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(9):554–7.
29. Diallo I, Coton T. Celiac disease: a challenging disease uneasy to diagnose in Sub-Saharan Africa. *J Gastroenterol Hepatol Res* [Internet] 2013;2(8):753–6. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/459>.
30. Ageep AK. Celiac disease in the Red Sea state of Sudan. *Trop Gastroenterol* 2012;33(2):118–22.
31. Mohammed IM, Karrar ZEA, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J* 2006;12(5):582–9.
32. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010;59(3):418–9.
33. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1095–101.
34. Vázquez H, de la Paz Temprano M, Sugai E, Scacchi SM, Souza C, Cisterna D, et al. Prevalence of celiac disease and celiac autoimmunity in the Toba native Amerindian community of Argentina. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(8):431–4.
35. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):365–79.
36. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42(7):530–8.
37. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348(25):2517–24.
38. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74-78.
39. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Identification of coeliac disease in primary care. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(5):491–3.
40. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician’s alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):152–6.
41. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6302–8.

42. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet* 2015;47(6):577–8.
43. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137(3):834–40, 840–3.
44. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014;371(1):42–9.
45. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59(3):169–75.
46. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992;35(3):188–92.
47. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011;29:493–525.
48. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371(14):1304–15.
49. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amari S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371(14):1295–303.
50. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015;135(2):239–45.
51. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):403–409.e3.
52. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1038–54.
53. Ferguson A, Arranz E, O’Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34(2):150–1.
54. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383–91.
55. Santonicola A, Iovino P, Cappello C, Capone P, Andreozzi P, Ciacci C. From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women. *Menopause* 2011;18(10):1125–30.
56. Sbai W, Bourgain G, Luciano L, Brardjanian S, Thefenne L, Al Shukry A, et al. Celiac crisis in a multi-trauma adult patient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(3):e31–2.
57. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala A-M, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1689–96.
58. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15–25.
59. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):185–96.
60. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lähdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(4):412–6.
61. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147(3):610–617.e1.

62. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):229–41.
63. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63(8):1210–28.
64. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86.
65. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123(8):691–3.
66. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120(6):1526–40.
67. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. 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):1–19.
68. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):106–20.
69. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1539–48.
70. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):933–8.
71. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998;47(3):223–9.
72. Marsh MN, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(2):99–109.
73. 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(10):1185–94.
74. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016;150(5):1125–34.
75. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013;62(7):996–1004.
76. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):888–94.
77. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573–4.
78. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
79. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520–4.
80. Chorzeliski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111(4):395–402.
81. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797–801.

82. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010;16(25):3144–52.
83. Bufler P, Heilig G, Ossiander G, Freudenberg F, Grote V, Koletzko S. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol* 2015;53(2):108–14.
84. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):473–80.
85. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, Hansen JP, Krasilnikoff PA. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000;108(5):380–4.
86. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(6):787–91.
87. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136–60.
88. Sandström O, Rosén A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Högberg L, et al. Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(4):472–6.
89. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Moreno ML, Costa F, Longarini G, et al. Should ESPGHAN guidelines for serologic diagnosis of celiac disease be used in adults? A prospective analysis in an adult patient cohort with high pretest probability. *Am J Gastroenterol* 2015;110(10):1504–5.
90. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandeputte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(10):1537–46.
91. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(2):342–9.
92. Kurppa K, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(1):83–90.
93. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010;42(10):685–91.
94. Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloogee N, Garritty C, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S109–20.
95. Brousse N, Meijer JWR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):401–12.
96. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009;125(2):398–405.
97. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):453–65.
98. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecul E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(1):46–53.
99. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225–34.
100. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731–43.

101. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):121–35.
102. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S104–8.
103. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S98–103.
104. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42(5):352–8.
105. Moreno M de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015 Nov 25. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148 [Epub ahead of print].
106. Forbes GM. If only my celiac patients and I knew that.... *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):614–5.
107. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009;57:235–85.
108. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1044–52.
109. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1170–6.
110. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: a literature review. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):146–59.
111. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PHR, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016;65(8):1242–51.
112. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1042–66.
113. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1227–35.
114. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa ELL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013;13:40.
115. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d'Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology* 2002;122(2):588.
116. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(8–9):927–36.
117. Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(1):57–67.
118. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(4):315–30.
119. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1573–81.

120. Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A. Psychological dimensions of celiac disease: toward an integrated approach. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):2082–7.
121. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108(4):661–72.
122. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, Bai JC, Birch S, Moayyedi P, et al. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(2):104–10.
123. Republic of Argentina. National Ministry of Health. [Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Detection and National Celiac Disease Control. Official Gazette No. 32148]. May 2011. [Internet]. Available at: <http://www.msal.gob.ar>.
124. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Ann Nutr Metab* 2015;67 Suppl 2:43–50.
125. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):507–13.
126. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):493–501.
127. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening—are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):457–8.
128. O’Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O’Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2437–41.
129. Mozer-Glassberg Y, Zevit N, Rosenbach Y, Hartman C, Morgenstern S, Shamir R. Follow-up of children with celiac disease—lost in translation? *Digestion* 2011;83(4):283–7.
130. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356(9225):203–8.
131. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59(4):547–57.
132. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656–76.