

# BMJ Best Practice

## Doença celíaca

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	24
<b>Acompanhamento</b>	<b>26</b>
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	27
<b>Diretrizes</b>	<b>28</b>
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	29
<b>Recursos online</b>	<b>30</b>
<b>Referências</b>	<b>31</b>
<b>Imagens</b>	<b>39</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>43</b>

## Resumo

- ◇ A doença celíaca é comum e afeta até 1% da população geral, podendo manifestar-se em qualquer idade.
- ◇ A apresentação é variada, podendo ocorrer desde diarreia e retardo do crescimento pômdero-estatural a anemia ferropriva ou osteoporose.
- ◇ O diagnóstico é sugerido pela sorologia positiva de imunoglobulina A-transglutaminase tecidual, mas deve ser confirmado por biópsia duodenal e histologia.
- ◇ A única terapia atual é uma dieta rigorosa sem glúten por toda a vida.
- ◇ Complicações da doença celíaca não tratada incluem sintomas gastrointestinais, má absorção, aumento do risco de malignidade e maior mortalidade global que na população em geral.

## Definição

A doença celíaca é uma doença autoimune sistêmica desencadeada por peptídeos de glúten alimentar encontrados no trigo, centeio, cevada e grãos relacionados. A ativação imunológica no intestino delgado causa atrofia vilosa, hipertrofia das criptas intestinais e aumento do número de linfócitos no epitélio e na lâmina própria. Localmente, essas alterações causam sintomas gastrointestinais e má absorção. As manifestações sistêmicas são diversas, potencialmente afetando quase todos os sistemas de órgãos.

## Epidemiologia

A doença celíaca é um distúrbio comum nos EUA e na Europa. Constatou-se uma prevalência relativamente uniforme em muitos países, com soroprevalência global acumulada e prevalência confirmada por biópsia de 1.4% e 0.7%, respectivamente, de acordo com estudos bem desenhados.[1] [2] [3] No entanto, apesar de a soroprevalência ser praticamente a mesma, a doença celíaca confirmada por biópsia é ligeiramente menos comuns na América do Sul, Oriente Médio, Turquia e África Subsaariana.[1] Com exceção da Malásia e do Vietnã, faltam estudos de base populacional realizados no Extremo Oriente, inclusive China, Japão e Sudeste Asiático.[4] [5] Na América do Norte, após várias décadas de prevalência crescente, a prevalência da doença celíaca parece estável nos últimos anos.[6]

As mulheres têm probabilidade ligeiramente maior de ser acometidas por doença celíaca.[1] Na prática clínica, elas compõem quase dois terços dos pacientes diagnosticados. A incidência de doença celíaca refratária em pacientes com doença celíaca não é bem conhecida, mas acredita-se que seja de aproximadamente 1%. O primeiro período de pico de apresentação é na primeira infância, logo após as exposições iniciais ao glúten, com um segundo pico maior na quarta e quinta décadas. Embora a idade mais comum no momento do diagnóstico, nos EUA, seja de cerca de 40 anos, a doença celíaca pode ser diagnosticada em qualquer idade.[7] [8]

A doença celíaca silenciosa é uma evidência sorológica e histológica da doença celíaca, mas sem nenhum sintoma, sinal ou estado de deficiência evidente. A proporção de doença celíaca verdadeiramente silenciosa não é bem conhecida, mas acredita-se que seja responsável por pelo menos 20% dos pacientes.

A doença celíaca refratária é um diagnóstico específico dentro da categoria de doença celíaca não responsiva, definida como a persistência dos sintomas clínicos e anormalidades histológicas após pelo menos 6 meses de uma dieta rigorosa sem glúten e na ausência de outras causas evidentes ou de linfoma manifesto. A incidência de doença celíaca refratária em pacientes com doença celíaca não é bem conhecida, mas acredita-se que seja de aproximadamente 1%.

## Etiologia

A doença celíaca é uma doença autoimune sistêmica desencadeada por peptídeos de glúten a partir de grãos que incluem trigo, centeio e cevada. Quase todas as pessoas com doença celíaca possuem uma das duas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (antígeno leucocitário humano [HLA] DQ2 ou DQ8) necessárias para apresentar peptídeos de glúten de forma que ative uma resposta das células T contra o antígeno específico. A exigência de DQ2 ou DQ8 é um fator importante na predisposição genética para doença celíaca. No entanto, a maioria das pessoas positivas para DQ2 ou DQ8 nunca desenvolve doença celíaca apesar da exposição alimentar diária ao glúten. Os fatores ambientais ou genéticos adicionais necessários para a perda da tolerância imunológica ao glúten alimentar

são desconhecidos. Os fatores que hipoteticamente desempenham um papel são: tempo de exposição inicial ao glúten; infecção gastrointestinal causando mimetismo do antígeno de glúten; ou dano direto à barreira epitelial intestinal causando exposição anormal da mucosa aos peptídeos do glúten. A infecção por reovírus também mostrou promover imunidade inflamatória e diminuição da tolerância oral ao glúten.[9]

## Fisiopatologia

A perda da tolerância imunológica aos antígenos do peptídeo derivado de prolaminas no trigo (gliadina), centeio (secalina), cevada (hordeína), e grãos relacionados é a principal anormalidade da doença celíaca. Esses peptídeos são resistentes às proteases humanas, permitindo-lhes que se mantenham intactos no lúmen do intestino delgado.[10] Não se sabe como esses peptídeos têm acesso à lâmina própria, mas as principais hipóteses incluem falhas nas junções íntimas, transcitose de células endoteliais, amostragem do lúmen intestinal por células dendríticas e passagem durante a reabsorção dos enterócitos vilosos apoptóticos.

Na submucosa intestinal, esses peptídeos desencadeiam a ativação imunológica inata e adaptativa. O mecanismo de ativação imunológica inata não é totalmente conhecido. Os peptídeos de glúten são claramente capazes de estimular a produção de interleucina-15 por células dendríticas, macrófagos e células epiteliais intestinais, que em seguida estimulam os linfócitos intraepiteliais causando danos epiteliais.[11] [12] [13] [14] Na submucosa, peptídeos de glúten são desamidados pela transglutaminase tecidual (tTG), uma enzima geralmente envolvida na ligação cruzada do colágeno e remodelação tecidual. A desamidação do peptídeo de gliadina permite, em primeiro lugar, a ligação de alta afinidade aos peptídeos do antígeno leucocitário humano (HLA) associados à doença celíaca (DQ2 ou DQ8), encontrados nas células apresentadoras de antígeno, e, em segundo lugar, a ativação de células T helper (Th).[15] Por essa razão, as pessoas precisam apresentar HLA- DQ2 (95% dos pacientes com doença celíaca) ou HLA-DQ8 (5% dos pacientes com doença celíaca) para desenvolver a doença celíaca. A estimulação das células Th tem 2 consequências. A morte celular e a remodelação do tecido com atrofia vilosa e hiperplasia de criptas são induzidas por linfócitos T citotóxicos derivados de Th1. O Th2 desencadeia a maturação dos plasmócitos e subsequente produção de anticorpos anti-tTG e anti gliadina.[16]

## Classificação

### Subgrupos da doença celíaca

Não existe uma classificação formal da doença celíaca; entretanto, ela pode ser dividida em subgrupos comuns.

1. Doença celíaca clássica: os sintomas típicos incluem diarreia, perda de peso, dor e desconforto abdominal e fadiga. Os sintomas clássicos são encontrados em <50% dos pacientes.
2. Doença celíaca atípica: não há sintomas gastrointestinais típicos de má absorção; apresenta estados de deficiência (por exemplo, deficiência de ferro) ou manifestações extraintestinais (por exemplo, fadiga, enzimas hepáticas elevadas ou infertilidade). No entanto, a doença atípica provavelmente é responsável pela maior proporção de pacientes com diagnóstico de doença celíaca.
3. Doença celíaca silenciosa: evidência sorológica e histológica de doença celíaca, mas sem quaisquer sintomas, sinais ou estados de deficiência evidentes. A proporção de doença celíaca verdadeiramente silenciosa não é bem conhecida, mas acredita-se que seja responsável por pelo menos 20% dos pacientes.

4. Doença celíaca não responsiva: os sintomas clínicos ou anormalidades laboratoriais típicas da doença celíaca não melhoram em até 6 meses da supressão de glúten, ou há recorrência dos sintomas típicos ou das alterações laboratoriais enquanto o paciente está em uma dieta sem glúten.
5. Doença celíaca refratária: diagnóstico específico dentro da categoria de doença celíaca não responsiva, definida como a persistência dos sintomas clínicos e anormalidades histológicas após pelo menos 6 meses de uma dieta rigorosa sem glúten e na ausência de outras causas evidentes ou de linfoma manifesto. A incidência de doença celíaca refratária em pacientes com doença celíaca não é bem conhecida, mas acredita-se que seja de aproximadamente 1%.

## Rastreamento

A abordagem atual aceita é a busca agressiva de casos com vigilância para as muitas manifestações prováveis da doença celíaca e um baixo limiar para a realização de teste sorológico. Talvez o grupo de maior preocupação seja crianças pequenas com um parente de primeiro grau com doença celíaca, pois o risco aproximado de 7% de doença celíaca é considerável e o atraso no diagnóstico tem o potencial de causar uma perda permanente no potencial de crescimento. Por essa razão, o teste sorológico pode ser considerado antes do início dos sintomas em crianças com risco. Ensaio clínico randomizado bem desenhado não sugerem que o aleitamento materno ou o momento da introdução de glúten na dieta alterem o risco de doença celíaca em crianças com uma história familiar de doença celíaca.<sup>[61] [62] [63]</sup>

## Prevenção secundária

Um estudo constatou que lactentes predispostos à doença celíaca, que receberam a vacina contra o rotavírus, apresentavam menor risco de desenvolver a doença após uma infecção gastrointestinal do que os não vacinados.<sup>[103]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 46 anos se queixa de fadiga e apresenta deficiência de ferro com anemia. Ela tem apresentado episódios intermitentes de diarreia leve por muitos anos, com diagnóstico prévio de síndrome do intestino irritável e intolerância à lactose. No momento, ela não tem sintomas gastrointestinais significativos, tais como diarreia, distensão abdominal ou dor abdominal. O exame físico revela duas úlceras aftosas orais e palidez. O exame físico abdominal é normal e o resultado da pesquisa de sangue oculto nas fezes é negativo.

### Caso clínico #2

Um menino de 9 anos de idade apresenta vômitos há 5 dias. Sua irmã, que tem doença celíaca, já teve sintomas semelhantes. O crescimento dele tem sido normal, e ele não apresenta nenhum outro possível sintoma da doença celíaca, exceto constipação intermitente. O título da imunoglobulina A-transglutaminase tecidual está 5 vezes acima do limite superior do normal.

### Outras apresentações

Apresentações atípicas incluem um paciente assintomático, enzimas hepáticas elevadas, deficiência de vitamina D, osteopenia ou osteoporose, constipação, estomatite aftosa, náuseas ou vômitos, pirose ou doença do refluxo gastroesofágico, hiposplenía ou asplenia, mialgias, artralgias, neuropatia periférica, alopecia, cefaleia, infertilidade e desfechos adversos de gravidez.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença celíaca pode se manifestar de diversas maneiras e exige um alto grau de suspeita clínica.

### Características da apresentação

Pacientes com sintomas gastrointestinais inexplicáveis (incluindo aqueles com diagnóstico de síndrome do intestino irritável e/ou dispepsia), diarreia crônica, anemia ferropriva sem explicação ou uma erupção cutânea consistente com dermatite herpetiforme devem fazer o exame de doença celíaca.<sup>[30] [31]</sup>

<sup>[32]</sup> Outras situações que podem exigir exames incluem retardo do crescimento pândero-estatural, baixa estatura, deficiência vitamínica (B12, D ou folato), estomatite aftosa grave recorrente, aborto espontâneo recorrente e infertilidade.<sup>[33]</sup>

### Investigações

Antes dos exames, é crucial assegurar que o paciente esteja ingerindo glúten, porque todos os testes diagnósticos se normalizam em uma dieta sem glúten.

1. Sorologia



- O título de imunoglobulina A-transglutaminase tecidual (IgA-tTG) deve ser avaliado.[34] [35] Embora não haja suporte com evidências, a IgA quantitativa frequentemente é solicitada como rotina para avaliar a deficiência de IgA.
- O anticorpo antiendomísio (EMA) é uma alternativa mais cara que a IgA-tTG, com maior especificidade, porém menor sensibilidade, que pode ser usado se IgA-tTG não estiver disponível.[36] Ao contrário de tTG, que é um ensaio de imunoabsorção enzimática, o EMA baseia-se em imunofluorescência e, portanto, é dependente do operador.
- Em pacientes com deficiência de IgA, solicite a sorologia de IgG para peptídeo de gliadina desamidada (DGP), embora a precisão diagnóstica desse teste seja um pouco menor que a de IgA-tTG.[35] [37] Pacientes com um nível elevado de IgA-tTG devem ser aconselhados a permanecerem em uma dieta com glúten e encaminhados para biópsia duodenal. Também é razoável realizar a biópsia duodenal em pacientes com deficiência de IgA. No passado, a IgG-tTG era um dos testes sorológicos comuns para doença celíaca em indivíduos com deficiência de IgA conhecida ou suspeita. No entanto, esse teste foi amplamente substituído pelo teste mais recente e preciso peptídeo de gliadina desamidada (DGP) de imunoglobulina G (IgG) ou DGP IgA/IgG.
- Resultados normais dos testes de IgA-tTG e IgA total são o suficiente para excluir um diagnóstico em pacientes com baixo índice de suspeita clínica de doença celíaca.

## 2. Histologia

- Pacientes com um nível elevado de IgA-tTG devem ser aconselhados a permanecerem em uma dieta com glúten e encaminhados para biópsia duodenal.
- Biópsias do intestino delgado devem ser obtidas independentemente do resultado de IgA-tTG em pacientes com alto índice de suspeita clínica. No entanto, em pacientes pediátricos com sintomas compatíveis com doença celíaca e um título elevado de IgA-tTG (superior a 10 vezes a faixa normal de laboratório), podem-se continuar os testes para confirmação por EMA e antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2/-DQ8. Se ambos forem positivos, a doença celíaca poderá ser diagnosticada sem biópsia do intestino delgado.[38]
- Alterações na biópsia duodenal em doença celíaca são tipicamente avaliadas conforme a classificação de Marsh, de 0 a 4.[39] Para o diagnóstico de doença celíaca, os linfócitos intraepiteliais devem estar elevados e a razão vilo-crípta, reduzida. A presença de apenas uma dessas alterações levanta a possibilidade de um diagnóstico diferente.

[Fig-1]

- A presença de alterações celíacas típicas na histologia duodenal com melhora clínica em uma dieta sem glúten confirma o diagnóstico. A repetição da biópsia duodenal após a supressão do glúten deixou de ser rotineiramente necessária para a verificação.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## 3. Teste de HLA

- Pode ser usado para descartar doença celíaca em pacientes já em dieta sem glúten ou em pacientes com uma enteropatia idiopática do tipo celíaca, mas não é útil para o diagnóstico.

## 4. Endoscopia

- Podem-se observar atrofia e pregas serrilhadas da mucosa, nodularidade e padrão de mosaico da mucosa, mas esses achados não são sensíveis para o diagnóstico da doença celíaca.

[Fig-5]

[Fig-6]

## Teste de provocação com glúten

Pessoas com doença celíaca em dieta sem glúten antes da avaliação não podem ser diferenciadas de controles saudáveis. Nesses pacientes, o teste de provocação com glúten é necessário. No teste de provocação com glúten, a pessoa retorna a uma dieta que contém glúten, com 3 a 10 gramas de glúten por dia (2-5 fatias de pão), sendo os exames sorológicos e a histologia do intestino delgado avaliados após 2 a 8 semanas do início da dieta com glúten.[40]

## Kits comerciais

Alguns kits comerciais oferecem uma avaliação do risco individual de doença celíaca por meio de testes genéticos que utilizam a saliva. Esses testes podem mostrar a presença dos genes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. No entanto, é importante informar os pacientes de que ter esses genes não equivale a ter doença celíaca, e ter apenas esses genes não tem nenhum valor prognóstico conhecido. Se o teste for negativo, o risco de uma pessoa ter doença celíaca é extremamente baixo.

Outros testes detectam a presença de peptídeos imunogênicos de glúten nas fezes ou urina, indicando recente exposição ao glúten. Esses testes não são exames diagnósticos para a doença celíaca, porque os peptídeos de glúten são normalmente excretados nas fezes e na urina de qualquer indivíduo.

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar de doença celíaca

- Vários estudos mostraram um aumento do risco em membros da família, provavelmente secundário a fatores genéticos.[17]

#### deficiência de imunoglobulina A

- Diversos estudos mostraram uma associação entre a deficiência de imunoglobulina A (IgA) e a doença celíaca. Embora a patogênese não seja clara, foi proposto que a falta de IgA secretora e o mau funcionamento da placa de Peyer permitam o aumento dos peptídeos de glúten livres na submucosa.[18]

#### diabetes do tipo 1

- A associação entre o diabetes mellitus do tipo 1 e a doença celíaca é bem conhecida. Provavelmente, baseia-se em fatores genéticos que favorecem a autoimunidade, inclusive a presença de antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2 e HLA-DQ8 e polimorfismos de nucleotídeo único compartilhados por ambas as doenças.[19] [20] Lança-se também a hipótese de intestino permeável, em que junções íntimas que causam aumento da passagem de peptídeos luminiais para a submucosa e resultam em ativação imunológica, bem como aumento da expressão basal de marcadores inflamatórios.[21] [22]

## doença tireoidiana autoimune

- Diversos estudos mostraram uma associação entre doença tireoidiana e doença celíaca. A patogênese é semelhante à da diabetes mellitus do tipo 1.[23] A doença celíaca pode ser mais prevalente em indivíduos com hipertireoidismo do que naqueles com hipotireoidismo.[24]

## Fracos

### Síndrome de Down

- Muitos estudos mostram uma associação entre síndrome de Down e doença celíaca, embora um estudo refute isso. O mecanismo não é claro, porque a doença celíaca não parece estar ligada a genes encontrados no cromossoma 21.[25] [26]

### Síndrome de Sjögren

- Alguns estudos mostraram uma prevalência elevada de doença celíaca em pacientes com síndrome de Sjögren.[27]

### doença inflamatória intestinal

- Alguns estudos mostraram prevalência elevada de doença celíaca em pacientes com doença de Crohn e, em menor escala, colite ulcerativa.[28]

### cirrose biliar primária

- Estudos preliminares mostraram um aumento da prevalência de autoanticorpos celíacos em pacientes com cirrose biliar primária e outras doenças hepáticas, mas aparentemente as taxas de falso-positivos são mais altas nestas populações.[29]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### Deficiência de imunoglobulina (IgA) (comum)

- Diversos estudos mostraram uma associação entre deficiência de IgA e doença celíaca. Embora a patogênese não seja clara, foi proposto que a falta de IgA secretora e o mau funcionamento da placa de Peyer permitem o aumento de peptídeos de glúten livres na submucosa.[18]

#### diarreia (comum)

- Pacientes com sintomas abdominais de longa duração ou refratários devem ser rastreados para doença celíaca.[34] Os pacientes podem apresentar diarreia crônica ou intermitente.

#### distensão abdominal (comum)

- Pacientes com sintomas abdominais de longa duração ou refratários devem ser rastreados para doença celíaca.[34]

#### dor/desconforto abdominal (comum)

- Pacientes com sintomas abdominais de longa duração ou refratários devem ser rastreados para doença celíaca.[34] Os pacientes podem apresentar dor abdominal, cólica ou distensão abdominal recorrente.[41]

**anemia (comum)**

- Anemia ferropriva é o quadro clínico mais comum em adultos. A deficiência de folato (e raramente de vitamina B12) pode causar anemia macrocítica.[42]

**dermatite herpetiforme (incomum)**

- Caracterizada por lesões papulovesiculares intensamente pruriginosas que ocorrem simetricamente sobre as superfícies extensoras dos braços e pernas, bem como nas nádegas, tronco, pescoço e couro cabeludo.[42] A dermatite herpetiforme comprovada por biópsia ocorre quase universalmente em associação à doença celíaca.

**Outros fatores de diagnóstico****história familiar (comum)**

- História familiar de doença celíaca ou outros distúrbios autoimunes.

**osteopenia/osteoporose (comum)**

- História de dor óssea ou fratura prévia decorrente de deficiência de vitamina D e hipocalcemia.

**fadiga (comum)**

- Associada à anemia ferropriva.[42]

**perda de peso (comum)**

- Provavelmente multifatorial, principalmente devido à má absorção, mas também devido a alterações na motilidade, metabolismo e apetite.[42]

**retardo do crescimento pândero-estatural (comum)**

- Em crianças, deficit no crescimento e puberdade tardia são indicações para testagem de doença celíaca.[48]

**diabetes do tipo 1 (incomum)**

- Médicos que cuidam de pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 devem estar cientes da associação com doença celíaca e considerar a realização de exames se ocorrerem sintomas digestivos ou alterações laboratoriais que sugiram doença celíaca.[43] Alguns médicos sugerem fazer o rastreamento de indivíduos assintomáticos com diabetes mellitus tipo 1 quanto à presença de doença celíaca a cada 5 anos, mas os benefícios clínicos desta abordagem ainda não foram bem estabelecidos.[44]

**doença tireoidiana autoimune (incomum)**

- Médicos que cuidam de pacientes com doença tireoidiana autoimune devem estar cientes da associação com doença celíaca, e considerar a realização de exames se ocorrerem sintomas.[24] [43] A inexplicável necessidade crescente de levotiroxina ou hipotireoidismo refratário ao tratamento deve também suscitar a realização de exames para a doença celíaca.[45] [46] Analogamente, pacientes com doença celíaca devem ser examinados quanto à presença de doença tireoidiana.[47]

**estomatite aftosa (incomum)**

- Causada por várias deficiências nutricionais, embora a deficiência em particular nem sempre seja evidente.[49] Pode ser recorrente.

**hipoplasia do esmalte dental (incomum)**

- A etiologia exata não é clara, mas acredita-se que seja decorrente de anormalidades na mineralização derivadas do estado nutricional.

**hematomas frequentes (incomum)**

- A deficiência de vitamina K pode causar coagulopatia.

**neuropatia periférica (incomum)**

- A etiologia da disfunção neurológica pode ser resultado de uma deficiência de vitaminas (B12, E ou D; folato ou piridoxina) ou de atividade autoimune contra antígenos neurais.[49]

**ataxia (incomum)**

- Ataxia cerebelar é um dos sintomas neurológicos mais comuns.[49]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemograma completo e esfregaço do sangue</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia ferropriva é o quadro clínico mais comum em adultos.</li> <li>• A deficiência de folato (e raramente de vitamina B12) pode causar anemia macrocítica.[42]</li> </ul>	<b>hemoglobina baixa e eritrócitos microcíticos</b>
<b>imunoglobulina A-transglutaminase tecidual (IgA-tTG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicite um teste de IgA-tTG em qualquer paciente com suspeita de doença celíaca.[34]</li> <li>• Títulos altos incrementam o valor preditivo positivo. Testes sorológicos devem ser feitos em dietas que contêm glúten.</li> </ul>	<b>título acima da faixa normal para o laboratório</b>
<b>anticorpo antiendomísio (EMA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O EMA é uma alternativa mais cara que a IgA-tTG, com maior especificidade, porém menor sensibilidade.</li> <li>• Realize inicialmente se a IgA-tTG não estiver disponível.</li> </ul>	<b>título elevado</b>
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicite este teste inicialmente em qualquer paciente com lesão cutânea sugestiva de dermatite herpetiforme.</li> <li>• A sensibilidade e a especificidade são altas.</li> </ul>	<b>depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas da pele lesionada e perilesionada por imunofluorescência direta</b>
<b>IgG DGP (peptídeo de gliadina desamidada) ou IgA/IgG DGP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de escolha para indivíduos com deficiência de IgA.</li> </ul>	<b>título elevado</b>
<b>IgG-tTG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No passado, a IgG-tTG era um dos testes sorológicos comuns para doença celíaca em indivíduos com deficiência de IgA conhecida ou suspeita. No entanto, esse teste foi amplamente substituído pelo teste mais recente e preciso DGP IgG ou DGP IgA/IgG.</li> </ul>	<b>título elevado</b>

Exame	Resultado
<b>intestino delgado - macroscópico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A aparência endoscópica não é sensível para confirmar o diagnóstico. [Fig-5]</li> <li>[Fig-6]</li> </ul>	<b>atrofia e pregas serrilhadas da mucosa; nodularidade e padrão de mosaico da mucosa</b>
<b>intestino delgado - histologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A histologia do intestino delgado é essencial e o teste padrão-ouro para confirmar o diagnóstico.</li> <li>Duas biópsias do bulbo e pelo menos quatro biópsias do duodeno distal devem ser enviadas para análise histológica.</li> <li>Se possível, classifique os resultados de acordo com os critérios de Marsh. Realize a histologia do intestino delgado em pacientes com sorologia positiva ou deficiência de IgA ou nos casos de alta suspeita clínica, apesar da sorologia negativa. As biópsias devem ser realizadas enquanto o paciente ainda estiver em uma dieta que contém glúten.</li> <li>Em pacientes pediátricos com sintomas compatíveis com doença celíaca e um título elevado de IgA-tTG (acima da faixa normal do laboratório) podem-se continuar os testes para confirmação por EMA e HLA-DQ2/-DQ8. Se ambos forem positivos, a doença celíaca pode ser considerada confirmada sem biópsia do intestino delgado.[38]</li> <li>A sensibilidade e a especificidade são altas. [Fig-1]</li> <li>[Fig-2]</li> </ul>	<b>presença de linfócitos intraepiteliais, atrofia das vilosidades e hiperplasia da cripta</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este teste genético é útil para descartar doença celíaca em pacientes já em dieta sem glúten ou em pacientes com uma enteropatia idiopática do tipo celíaca.</li> </ul>	<b>HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 positivo</b>
<b>teste de provocação com glúten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas com doença celíaca em dieta sem glúten antes da avaliação não podem ser diferenciadas de controles saudáveis. Nesses pacientes, o teste de provocação com glúten é necessário. Este teste supõe colocar a pessoa novamente em uma dieta contendo glúten durante 2 a 8 semanas, período após o qual se procede à avaliação dos resultados de testes sorológicos e à histologia do intestino delgado.[40]</li> </ul>	<b>elevação nos testes sorológicos para doença celíaca e presença de linfócitos intraepiteliais, atrofia vilosa e hiperplasia de criptas na biópsia de intestino delgado</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>teste genético com saliva para doença celíaca</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É importante informar que apresentar HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 não é equivalente a ter doença celíaca, e ter esses genes por si só não tem nenhum valor prognóstico conhecido. Se esse teste for negativo, o risco de uma pessoa ter doença celíaca é extremamente baixo.</li> </ul>	<b>positivo ou negativo para HLA-DQ2 ou HLA-DQ8</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Duodenite péptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes apresentam dor ou desconforto abdominal crônico ou recorrente centrado na parte superior do abdome, geralmente associado à ingestão de alimentos. Pode haver uma história de uso de anti-inflamatórios não esteroidais e de medicamentos antiácidos para aliviar o desconforto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A duodenite péptica está associada à lesão por ácido e causa um espectro de alterações histológicas da mucosa, que podem ser difíceis de distinguir daquelas observadas na doença celíaca.<sup>[50]</sup> Por essa razão, as biópsias devem ser feitas no bulbo duodenal e na segunda ou terceira porção do duodeno (relativamente protegidas da lesão péptica). As biópsias do bulbo e duodeno distal devem ser enviadas para a patologia em frascos separados.</li> </ul>
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, e os sintomas podem ser extremamente variáveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os achados clássicos no exame histológico incluem granulomas, ulcerações e inflamação aguda e crônica, muitas vezes estendendo-se por todas as camadas da parede do intestino.</li> <li>A sorologia de transglutaminase tecidual geralmente é negativa e não deve haver nenhuma resposta à supressão de glúten.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Giardíase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Giardíase é uma doença diarreica causada por uma infecção com um parasita transmitido pela água, <i>Giardia lamblia</i>. Uma história de exposição à água contaminada pode sugerir o diagnóstico.[51]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diversas amostras de fezes geralmente revelam o parasita. Métodos alternativos para detecção são os testes de detecção de antígeno por imunoenaios enzimáticos e detecção de parasitas por imunofluorescência.[51]</li> </ul>
<b>Supercrescimento bacteriano no intestino delgado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A história pode mostrar doenças que alteram a anatomia intestinal, a motilidade e a secreção de ácido gástrico (como o uso de inibidores da bomba de prótons ou distúrbios anatômicos no intestino, incluindo fístulas, divertículos e alças cegas criadas após cirurgia).[52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A investigação definitiva requer cultura do fluido jejunal que cresce além de <math>10^5</math> bactérias/mL. O teste do hidrogênio no ar expirado pode mostrar má absorção, mas não é muito sensível ou específico para supercrescimento bacteriano. Uma tentativa de tratamento com antibióticos por 1 semana poderá fornecer o diagnóstico.[53]</li> </ul>
<b>Pós-gastroenterite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em algumas crianças, um episódio clínico indistinguível de gastroenterite aguda é seguido de diarreia prolongada. Isso pode estar relacionado com infecção prolongada por rotavírus[54] ou intolerância transitória à lactose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente não é necessário realizar uma investigação.</li> </ul>
<b>Enterite eosinofílica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A enterite eosinofílica pode afetar qualquer parte do canal alimentar e pode se manifestar com anemia, diarreia, dor abdominal e perda de peso. Frequentemente, nenhuma causa é identificada, embora infecções por nematódeos sejam muitas vezes isoladas.[55]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico segue a biópsia endoscópica ou laparoscópica do intestino afetado com histologia mostrando infiltrados eosinofílicos.[55]</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Espru tropical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O espru tropical é uma doença que causa atrofia vilosa progressiva no intestino delgado semelhante à doença celíaca. Acredita-se que seja iniciado ou sustentado por uma infecção ainda indefinida. A taxa de recidiva é substancial em pacientes tratados que permanecem ou retornam para áreas endêmicas nos trópicos.[56]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibioticoterapia com tetraciclina por 6 meses normaliza a estrutura da mucosa no intestino delgado.[56]</li> </ul>
<b>Imunodeficiência comum variável e outros estados de imunodeficiência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A imunodeficiência comum variável e distúrbios relacionados têm uma história de infecções recorrentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia de transglutaminase tecidual negativa e níveis de imunoglobulina reduzidos sugerem imunodeficiência.</li> </ul>
<b>Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A DECH pode ocorrer com qualquer transplante de órgão, mas é mais comum após o transplante de medula óssea. Os pacientes têm diarreia aquosa de alto volume cerca de 3 semanas após o transplante se houver DECH.[57]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia endoscópica demonstrando a presença de números elevados de células epiteliais apoptóticas nas criptas intestinais é diagnóstica.[57]</li> </ul>
<b>Enteropatia autoimune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Essa afecção é caracterizada pela atrofia vilosa que não é responsiva a nenhuma restrição alimentar.[58]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpos antiendomísio e imunoglobulina A antigliadina negativos.</li> <li>A coloração por imunofluorescência pode revelar anticorpos contra enterócitos.[58]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Enteropatia induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não ser possível distingui-la clínica e patologicamente da doença celíaca.</li> <li>• A olmesartana, um antagonista do receptor de angiotensina II, foi associado com a enteropatia.[59]</li> <li>• Também houve relatos de casos com outros antagonistas do receptor de angiotensina II e micofenolato.[60] O uso de anti-inflamatórios não esteroidais está também associado a infiltrado linfoplasmacítico e atrofia vilosa parcial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A sorologia da transglutaminase tecidual é normal.</li> <li>• Os sintomas remitem uma vez que o uso do medicamento causador é interrompido.</li> </ul>
<b>Sensibilidade não celíaca ao glúten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode compartilhar sintomas semelhantes aos da doença celíaca, com melhora mediante uma dieta sem glúten. Não deve haver nenhuma atrofia vilosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A sorologia da transglutaminase tecidual continua normal. O hemograma completo e os níveis de ferro também permanecem normais, pois a doença não induz má absorção. A histologia do intestino delgado é normal. Há melhora dos sintomas após 6 semanas (ou menos) mediante dieta sem glúten e recorrência com a reintrodução do glúten.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios de Marsh[39]

Alterações histológicas na biópsia de intestino delgado

- 0: arquitetura vilosa normal sem aumento de linfócitos intraepiteliais
- I: arquitetura vilosa normal com aumento de linfócitos intraepiteliais
- II: aumento de linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas com vilosidade normal
- IIIa: aumento de linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas com atrofia vilosa parcial
- IIIb: aumento de linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas com atrofia vilosa subtotal
- IIIc: aumento de linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas com atrofia vilosa total.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O único tratamento aceito para a doença celíaca é uma dieta rigorosa sem glúten por toda a vida.

### Aconselhamento alimentar

A dieta não deve ser iniciada até que o diagnóstico definitivo tenha sido feito pela histologia do intestino delgado. Após o diagnóstico, o paciente deve ser encaminhado a um nutricionista com formação específica em doença celíaca e dieta sem glúten. A orientação alimentar é importante, pois a dieta sem glúten tem sido associada a menor ingestão de fibras, bem como deficiências de vitaminas e micronutrientes, e a uma maior ingestão de calorias, carboidratos simples e gorduras saturadas.[64] Pacientes com doença celíaca correm o risco de apresentarem sobrepeso/obesidade.[65]

A qualidade de vida de pacientes celíacos mostrou melhorar com a adesão a uma dieta sem glúten.[66] No entanto, a adesão à dieta sem glúten é difícil, com lapsos alimentares na maioria dos pacientes.[67] A importância da dieta deve ser salientada e o suporte social avaliado e incentivado na família e com participação em grupos de apoio para portadores de doença celíaca.

### Suplementação

Após o diagnóstico, os pacientes devem ser examinados quanto a deficiências comuns, incluindo ferro e vitamina D. Deve-se recomendar a todos os pacientes com doença celíaca que tomem suplementos de cálcio e vitamina D. O ferro deve ser administrado somente a indivíduos com deficiência de ferro. A densidade mineral óssea deve ser avaliada após cerca de 1 ano de uma dieta livre de glúten para avaliar osteopenia ou osteoporose.

### Falha na resposta ao tratamento

Para indivíduos que não respondem a uma dieta sem glúten, o problema mais comum é a continuação da exposição ao glúten. A etapa inicial da avaliação deve ser a repetição do título de imunoglobulina A-transglutaminase tecidual e o encaminhamento a um nutricionista especialista em doença celíaca. Se não houver nenhuma evidência de ingestão contínua de glúten, é recomendado o encaminhamento a um gastroenterologista com experiência em avaliação de doença celíaca não responsiva. Embora a exposição ao glúten seja a causa mais comum da doença celíaca sem resposta clínica, muitas outras condições poderiam explicar os sintomas, tais como a síndrome do intestino irritável, outras intolerâncias alimentares, colite microscópica ou supercrescimento bacteriano do intestino delgado.[68] [69]

A doença celíaca refratária é definida como a persistência da atrofia vilosa apesar da suspensão rigorosa da ingestão de glúten e sem evidências de outra anormalidade incluindo linfoma manifesto. Está presente em <1% dos pacientes com doença celíaca, e acredita-se que seja um espectro determinado por clonalidade de células T e perda dos marcadores celulares intraepiteliais normais.[70] Associações comuns à doença celíaca refratária incluem jejunitis ulcerativa e linfoma de células T associado à enteropatia. A perspectiva para os pacientes geralmente é desfavorável. Eles devem ser atendidos em um centro especializado em doença celíaca.

### Crise celíaca

A crise celíaca é rara e se manifesta com hipovolemia, diarreia aquosa intensa, acidose, hipocalcemia e hipoalbuminemia. Os pacientes muitas vezes apresentam-se emaciados e têm deficiências nutricionais causadas por doença celíaca não tratada de longa duração. Além da reidratação e correção de

anormalidades eletrolíticas, esses poucos pacientes podem se beneficiar de um ciclo de curta duração de terapia com glicocorticoide sistêmico até que a dieta sem glúten faça efeito.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso		( resumo )
doença celíaca		
	1a	dieta sem glúten
	mais	suplementação de cálcio e vitamina D ± ferro
■ doença celíaca refratária	mais	encaminhamento a um nutricionista ou gastroenterologista
■ crise celíaca	mais	reidratação + correção das anormalidades eletrolíticas
	adjunto	corticosteroides

# Opções de tratamento

## Em curso

### doença celíaca

#### 1a dieta sem glúten

» A dieta sem glúten é o único tratamento aceito para a doença celíaca. A adesão é difícil, e as mudanças alimentares podem causar deficiências em fibras e de outros nutrientes. Por isso, deve-se consultar um nutricionista.[67] A orientação alimentar é importante, pois a dieta sem glúten tem sido associada a maior ingestão de calorias, carboidratos simples e gorduras saturadas.[64] Pacientes com doença celíaca correm o risco de apresentarem sobrepeso/obesidade.[65]

» Embora a segurança da aveia na doença celíaca tenha sido controversa, há evidências substanciais de que a aveia não contaminada por trigo ou cevada seja segura para a grande maioria dos pacientes com doença celíaca.[71] [72] [73] Na prática, a aveia deve ser evitada até que o paciente esteja em remissão clínica e, somente depois, a aveia sem trigo poderá ser adicionada gradualmente à dieta.

» Vários agentes estão sob investigação, mas parece improvável que esses tratamentos substituam a dieta sem glúten. Em vez disso, eles podem ser usados para permitir maior flexibilidade em situações de baixo nível de exposição ao glúten: por exemplo, em aditivos alimentares.

#### mais suplementação de cálcio e vitamina D ± ferro

##### Opções primárias

» **ergocalciferol**: 1000-2000 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas  
A dose refere-se ao cálcio elementar.

##### OU

» **ergocalciferol**: 1000-2000 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

## Em curso

■ **doença celíaca refratária****mais**

A dose refere-se ao cálcio elementar.

**-e-**

» **sulfato ferroso**: 300 mg por via oral (liberação imediata) duas a quatro vezes ao dia

A dose refere-se ao sal de sulfato ferroso.

» Após o diagnóstico, os pacientes devem ser examinados quanto a deficiências comuns, incluindo de ferro e vitamina D.

» Todos os pacientes com doença celíaca devem ingerir suplementos de cálcio e vitamina D. O ferro deve ser administrado somente a indivíduos com deficiência de ferro.

» A densidade mineral óssea deve ser avaliada após cerca de 1 ano de uma dieta sem glúten para avaliar a osteopenia ou osteoporose.

» As doses são individualizadas de acordo com a idade e a presença de deficiências ou diminuição da densidade óssea.

**encaminhamento a um nutricionista ou gastroenterologista**

» Para indivíduos que não respondem a uma dieta sem glúten, o problema mais comum é a continuação da exposição ao glúten. A etapa inicial da avaliação deve ser a repetição do título de imunoglobulina A-transglutaminase tecidual e o encaminhamento a um nutricionista especialista em doença celíaca. Se não houver nenhuma evidência de ingestão contínua de glúten, é recomendado o encaminhamento a um gastroenterologista com experiência em avaliação de doença celíaca não responsiva.

» A perspectiva para os pacientes pode ser desfavorável. Eles devem ser atendidos em um centro especializado em doença celíaca.

■ **crise celíaca****mais**

**reidratação + correção das anormalidades eletrolíticas**

» A crise celíaca é rara e se manifesta com hipovolemia, diarreia aquosa intensa, acidose, hipocalcemia e hipoalbuminemia. Os pacientes muitas vezes apresentam-se emaciados e têm deficiências nutricionais causadas por doença celíaca não tratada de longa duração.

**adjunto**

**corticosteroides**

**Opções primárias**

» **budesonida**: 9 mg por via oral (com revestimento entérico) uma vez ao dia

## Em curso

OU

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente e, em seguida, reduzir a dose lentamente

**Opções secundárias**

» **succinato sódico de metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Além da reidratação e correção de anormalidades eletrolíticas, pacientes com crise celíaca podem se beneficiar de um ciclo de curta duração de terapia com glicocorticoide até que a dieta sem glúten faça efeito.

» Se os pacientes conseguem receber medicamentos por via oral, a budesonida pode ser usada inicialmente. Se esse medicamento não for efetivo, a prednisolona ou um corticosteroide sistêmico equivalente pode ser iniciado, e deve ser reduzido lentamente depois que o paciente for capaz de manter a hidratação e o estado nutricional sem suplementação intravenosa.

## Novidades

### Endopeptidases

A latiglutenase (antiga ALV003) pode digerir o glúten no lúmen intestinal resultando em peptídeos não antigênicos. Um estudo não conseguiu demonstrar nenhuma melhora histológica ou geral dos sintomas na doença celíaca sem resposta clínica. Uma análise de post-hoc de subgrupos constatou melhora dos sintomas entre pacientes com doença celíaca com transglutaminase tecidual (tTG) positiva apesar de uma dieta sem glúten.[74] [75]

### Reguladores de junções íntimas

O lazarotide pode reforçar as tight junctions e evitar a infiltração de glúten na mucosa.[76] Constatou-se melhora sintomática entre indivíduos com sintomas contínuos, apesar da adesão à dieta sem glúten.[76]

### Inibidores da transglutaminase tecidual (tTG)

Inibidores da tTG podem impedir a desamidação e a consequente potencialização dos peptídeos de gliadina.[16]

### Bloqueadores da interação de peptídeos de gliadina com antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2 ou HLA-DQ8

Esses agentes podem evitar a ativação das células T.

### Imunomodulação

A imunomodulação pode restaurar a tolerância ao glúten.[77] Por exemplo, uma vacina pode induzir tolerância imunológica a alguns peptídeos de glúten imunogênicos, de acordo com estudos de fase 1.[78] A TIMP-GLIA é uma terapia à base de nanopartículas que está sendo estudado para o tratamento da doença celíaca. O objetivo é reverter a sensibilidade ao glúten e estimular a tolerância imunológica ao fornecer a gliadina encapsulada para células imunes tolerogênicas. Estudos clínicos de fase 1 estão recrutando candidatos.[79]

### Antagonistas da interleucina-15

A interleucina-15 mostrou ser uma componente essencial para a sobrevivência de linfócitos intraepiteliais e danos na mucosa. Agentes que bloqueiam essa citocina estão em desenvolvimento para casos de doença celíaca refratária e sem resposta clínica.[80]

### Probióticos

Evidências preliminares sugerem que algumas cepas de probióticos podem agir na imunogenicidade do glúten, ajudar na recuperação intestinal e melhorar os sintomas dos pacientes.[81] [82] Deve-se ter cautela, pois alguns probióticos podem ser fonte de glúten oculto.

### Glúten de trigo modificado

Vários métodos estão sendo examinados para alterar os peptídeos imunogênicos do glúten presentes na farinha de trigo, diminuindo assim sua imunogenicidade, quer por micro-ondas, radiação gama, hidrólise com lactobacilos e proteases fúngicas ou alterações no sequenciamento do gene.[83] [84] [85] O tratamento da farinha de trigo com transglutaminase microbiana é outra opção a ser explorada.[86]

### Montelukaste



Um estudo piloto demonstrou que o montelucaste, um antagonista do receptor de leucotrieno usado para o tratamento da asma, pode suprimir a produção de mediadores inflamatórios pelos linfócitos intraepiteliais e, possivelmente, acelerar a cicatrização da mucosa.[87]

## Recomendações

### Monitoramento

- Embora não haja dados que deem suporte, muitos clínicos verificam os títulos de imunoglobulina A-transglutaminase tecidual (IgA-tTG) a cada 3 meses até estarem normalizados e depois, anualmente como um teste aproximado de adesão à dieta. Na maioria dos pacientes, o título de IgA-tTG deve normalizar-se em 6 a 9 meses.<sup>[99]</sup>
- Os pacientes devem ser encaminhados a um nutricionista no momento do diagnóstico e, daí em diante, fazer avaliações anuais para orientar e monitorar a adesão à dieta sem glúten.
  - Após o início da dieta sem glúten, pode haver discordância entre a normalização da IgA-tTG e a cicatrização da mucosa.<sup>[100]</sup> O tempo de recuperação completa da mucosa pode variar, e menos da metade dos pacientes com doença celíaca apresentam normalização da histologia duodenal após 1 ano sob dieta sem glúten, sendo que, em comparação com as crianças, os adultos têm menos probabilidade de obter a cicatrização da mucosa.<sup>[101]</sup> Além disso, a presença ou ausência de sintomas são preditores fracos de inflamação ou recuperação da mucosa.<sup>[102]</sup>
- Os pacientes devem receber a prescrição de suplementação oral para tratar quaisquer deficiências nutricionais presentes no momento do diagnóstico e ser monitorizados até que essas deficiências se resolvam.
- Se o paciente estiver respondendo bem clinicamente e a IgA-tTG tiver se normalizado, normalmente, não haverá necessidade de repetir a endoscopia.

### Instruções ao paciente

Imediatamente após o diagnóstico de doença celíaca, deve-se recomendar ao paciente que evite todos os produtos que contenham trigo, centeio, cevada e espelta. [\[National Digestive Diseases Information Clearinghouse: celiac disease\]](#) [\[National Celiac Association\]](#) Embora não seja tecnicamente um fator desencadeante da doença celíaca, a aveia deve ser evitada desde o início, pois muitos produtos estão contaminados com trigo e uma minoria de pacientes com doença celíaca pode ser intolerante à aveia. A dieta sem glúten é rigorosa, especialmente no início, e o encaminhamento a um nutricionista especializado em doença celíaca e a um grupo de apoio/defesa local é altamente recomendado. Os pacientes devem ser tranquilizados e informados de que a adoção da dieta é um desafio e erros e dificuldades de adaptação no início são comuns.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteoporose/osteopenia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A densidade mineral óssea reduzida é comum em doença celíaca e, muitas vezes, melhora significativamente em 1 ano de suspensão da ingestão de glúten.</p> <p>Embora o prazo varie de acordo com diferentes diretrizes, a densidade mineral óssea pode ser verificada em pacientes após completarem 1 ano de uma dieta sem glúten.<sup>[43] [93] [94] [95] [96] [97]</sup></p>		
<b>dermatite herpetiforme</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
A dermatite herpetiforme é a manifestação cutânea da doença celíaca ativa. Episódios podem ocorrer mesmo com uma dieta sem glúten rigorosa. Nestes pacientes, o tratamento com dapsona em conjunto com uma dieta sem glúten pode ser útil		
<b>neoplasias malignas</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Algumas malignidades são mais comuns em pacientes com doença celíaca, incluindo linfoma intestinal e extraintestinal e carcinomas do trato digestivo superior.</p> <p>A magnitude do aumento do risco é moderada (taxa de incidência padronizada de 1.3, intervalo de confiança de 95% 1.2 a 1.5, em um estudo[90]) e parece se normalizar em alguns anos com a suspensão da ingestão de glúten. Não é recomendado nenhum rastreamento adicional.[91] [92]</p>		
<b>pancreatite crônica/pancreatite aguda recorrente idiopática</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A doença celíaca pode apresentar-se como pancreatite aguda recorrente ou ser complicada por pancreatite crônica. As duas condições são incomuns e não necessitam de rastreamento. Em pacientes com doença celíaca tratada e diarreia persistente, pode-se considerar insuficiência pancreática exócrina.		
<b>infecção pneumocócica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
O hipoesplenismo tem sido associado à doença celíaca, aumentando assim o risco de infecções por bactérias encapsuladas, como o pneumococo.[98] Algumas diretrizes recomendam vacinação contra pneumococos, Haemophilus influenzae e meningococo para pacientes com doença celíaca.[96] [97]		

## Prognóstico

O prognóstico de pacientes com doença celíaca é bom.[88] A maioria, até 90% em alguns estudos, terá resolução completa e duradoura dos sintomas com uma dieta sem glúten somente. Para os 10% com sintomas persistentes, a maioria será atribuída à exposição contínua ao glúten, intolerância à lactose e síndrome do intestino irritável. Espera-se que menos de 1% desenvolva doença celíaca refratária.[89]

# Diretrizes de diagnóstico

## Europa

### Coeliac disease: recognition, assessment and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

### Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders

**Publicado por:** European Society of Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação em:**  
2015

### Diagnosis and management of adult coeliac disease

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2014

### European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease

**Publicado por:** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Última publicação em:**  
2012

## Internacional

### WGO practice guideline: celiac disease

**Publicado por:** World Gastroenterology Organisation

**Última publicação em:**  
2016

### Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease

**Publicado por:** Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

### Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy

**Publicado por:** American Gastroenterology Association

**Última publicação em:**  
2017

### Celiac disease: screening

**Publicado por:** US Preventive Services Task Force

**Última publicação em:**  
2017

### Diagnosis and management of celiac disease

**Publicado por:** American College of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children

**Publicado por:** North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**Última publicação em:** 2005

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report

**Publicado por:** Association of European Coeliac Societies

**Última publicação em:** 2016

#### Diagnosis and management of adult coeliac disease

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology

**Última publicação em:** 2014

### Internacional

#### WGO practice guideline: celiac disease

**Publicado por:** World Gastroenterology Organisation

**Última publicação em:** 2016

#### Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease

**Publicado por:** Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Última publicação em:** 2008

### América do Norte

#### Celiac disease evidence-based nutrition practice guideline

**Publicado por:** Academy of Nutrition and Dietetics (American Dietetic Association)

**Última publicação em:** 2009

#### Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children

**Publicado por:** North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**Última publicação em:** 2005

## Recursos online

1. [National Digestive Diseases Information Clearinghouse: celiac disease](#) (*external link*)
2. [National Celiac Association](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, et al. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jan;38(1):61-5.
- van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1738-46. [Texto completo](#)
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-60. [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Coeliac disease: recognition, assessment and management. September 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1304-15. [Texto completo](#)
- Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1295-303. [Texto completo](#)
- Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*. 2004 May;53(5):649-54. [Texto completo](#)
- West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*. 2004 Sep 25;329(7468):716-9. [Texto completo](#)

## Referências

1. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823-36.
2. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;21(10):1622-5.
3. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):689-91.
4. Yap TW, Chan WK, Leow AH, et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population: a first study in the young Asian adult population of Malaysia. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0121908. [Texto completo](#)
5. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;24(8):1347-51.

6. Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
7. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S74-8.
8. Green PH, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):126-31.
9. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017 Apr 7;356(6333):44-50. [Texto completo](#)
10. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002 Sep 27;297(5590):2275-9.
11. Ráki M, Tollefsen S, Molberg Ø, et al. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells. *Gastroenterology.* 2006 Aug;131(2):428-38.
12. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology.* 2003 Sep;125(3):730-45.
13. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev.* 2014 Jul;260(1):221-34. [Texto completo](#)
14. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut.* 2006 Apr;55(4):469-77. [Texto completo](#)
15. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997 Jul;3(7):797-801.
16. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 Oct;132(2):98-108.
17. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, et al. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jan;38(1):61-5.
18. Collin P, Maki M, Keyrilainen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992 May;27(5):367-71.
19. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2767-77. [Texto completo](#)
20. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol.* 2018 Jun;192(3):251-8.



21. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):833-8.
22. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2555-62.  
[Texto completo](#)
23. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3915-21. [Texto completo](#)
24. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016 Jul;26(7):880-90.
25. Book L, Hart A, Black J, et al. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 1;98(1):70-4.
26. Alanay Y, Boduroglu K, Tuncbilek E. Celiac disease screening in 100 Turkish children with Down syndrome. *Turk J Pediatr*. 2005 Apr-Jun;47(2):138-40.
27. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjogren's syndrome: a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004 Sep;24(5):278-82.
28. Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):528-32.
29. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003 Dec;48(12):2360-5.
30. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):28-36. [Texto completo](#)
31. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Apr 13;169(7):651-8.
32. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):65-76. [Texto completo](#)
33. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, et al. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):224-32.
34. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1738-46. [Texto completo](#)
35. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):73-81. [Texto completo](#)

36. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):47-54. [Texto completo](#)
37. Volta U, Fabbri A, Parisi C, et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;4(1):31-5.
38. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-60. [Texto completo](#)
39. Marsh MN. The immunopathology of small intestinal reaction in gluten-sensitivity. *Immunol Invest*. 1989 Jan-May;18(1-4):509-31.
40. Leffler DA, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013 Jul;62(7):996-1004. [Texto completo](#)
41. National Institute for Health and Care Excellence. Coeliac disease: recognition, assessment and management. September 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
42. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):180-8.
43. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656-76. [Texto completo](#)
44. DeMelo EN, McDonald C, Saibil F, et al. Celiac disease and type 1 diabetes in adults: is this a high-risk group for screening? *Can J Diabetes*. 2015 Dec;39(6):513-9.
45. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):378-403.
46. Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: a state of the art review. *Eur J Intern Med*. 2015 Oct;26(8):563-71.
47. Sun X, Lu L, Yang R, et al. Increased incidence of thyroid disease in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Dec 28;11(12):e0168708. [Texto completo](#)
48. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, 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 Jan;40(1):1-19. [Texto completo](#)
49. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jan;40(1):3-14.
50. Jeffers MD, Hourihane DO. Coeliac disease with histological features of peptic duodenitis: value of assessment of intraepithelial lymphocytes. *J Clin Pathol*. 1993 May;46(5):420-4. [Texto completo](#)

51. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites: giardia. July 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
52. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78-90.
53. Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Feb;7(1):19-28.
54. Sood M, Booth IW. Is prolonged rotavirus infection a common cause of protracted diarrhoea? *Arch Dis Child*. 1999 Apr;80(4):309-10. [Texto completo](#)
55. Biswas S, Hoo W, Katsoulas N, et al. Eosinophilic enteritis: a rare cause of abdominal pain. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Jan;22(1):87-8.
56. Westergaard H. Tropical sprue. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Feb;7(1):7-11.
57. Prakash C, Levin MS. Diagnosis and management of small intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 1999 Mar;15(2):132-40.
58. Corazza GR, Biagi F, Volta U, et al. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997 Jul 12;350(9071):106-9.
59. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. 2016 Oct;65(10):1664-9.
60. Marietta EV, Cartee A, Rishi A, et al. Drug-induced enteropathy. *Dig Dis*. 2015;33(2):215-20.
61. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1304-15. [Texto completo](#)
62. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1295-303. [Texto completo](#)
63. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:132-43. [Texto completo](#)
64. Vici G, Belli L, Biondi M, et al. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1236-41.
65. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017 Mar;56(2):449-59.
66. Burger JPW, de Brouwer B, Int'Hout J, et al. Systematic review with meta-analysis: dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr*. 2017 Apr;36(2):399-406.
67. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Aug 15;30(4):315-30. [Texto completo](#)

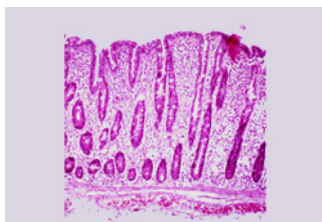
68. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1311-9. [Texto completo](#)
69. Losurdo G, Marra A, Shahini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled-data analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jun;29(6):13028.
70. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):203-8.
71. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15;23(10):1463-72. [Texto completo](#)
72. Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*. 2004 May;53(5):649-54. [Texto completo](#)
73. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):171-8.
74. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, et al. No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):787-98. [Texto completo](#)
75. Syage JA, Murray JA, Green PHR, et al. Latiglutenase improves symptoms in seropositive celiac disease patients while on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep;62(9):2428-32. [Texto completo](#)
76. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1554-62. [Texto completo](#)
77. Benahmed M, Mention JJ, Matysiak-Budnik T, et al. Celiac disease: a future without gluten-free diet? *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1264-7.
78. Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;2(7):479-93. [Texto completo](#)
79. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of TIMP-GLIA in subjects with celiac disease. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
80. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy and safety of AMG 714 in adult patients with type ii refractory celiac disease. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
81. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):139-47.

82. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):670-83.
83. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, et al. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J*. 2018 Apr;16(4):902-10. [Texto completo](#)
84. Costabile A, Bergillos-Meca T, Landriscina L, et al. An in vitro fermentation study on the effects of Gluten Friendly™ bread on microbiota and short chain fatty acids of fecal samples from healthy and celiac subjects. *Front Microbiol*. 2017 Sep 7;8:1722. [Texto completo](#)
85. Mandile R, Picascia S, Parrella C, et al. Lack of immunogenicity of hydrolysed wheat flour in patients with coeliac disease after a short-term oral challenge. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug;46(4):440-6.
86. Marino M, Casale R, Borghini R, et al. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease. *Int Immunopharmacol*. 2017 Jun;47:1-8.
87. Kupfer S, Mayassi T, Setia N, et al. Su1166: a randomized, placebo-controlled pilot study of montelukast in celiac disease. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):S-491.
88. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;28(9):1042-66. [Texto completo](#)
89. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):445-50.
90. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1428-35.
91. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*. 2004 Sep 25;329(7468):716-9. [Texto completo](#)
92. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003 Aug 15;115(3):191-5.
93. West J, Logan RF, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):429-36.
94. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Feb;11(1):157-64. [Texto completo](#)
95. Scott EM, Gaywood I, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000 Jan;46 (Suppl 1):i1-8. [Texto completo](#)
96. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210-28. [Texto completo](#)

97. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation global guidelines: celiac disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;51(9):755-68.
98. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):83-9.
99. Mangione RA, Patel PN. Caring for patients with celiac disease: the role of the pharmacist. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2008 Sep-Oct;48(5):e125-35.
100. Silvester JA, Kurada S, Sz wajcer A, et al. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):689-701. [Texto completo](#)
101. Szakács Z, Mátrai P, Hegyi P, et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187526. [Texto completo](#)
102. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1084-93. [Texto completo](#)
103. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):694-702. [Texto completo](#)

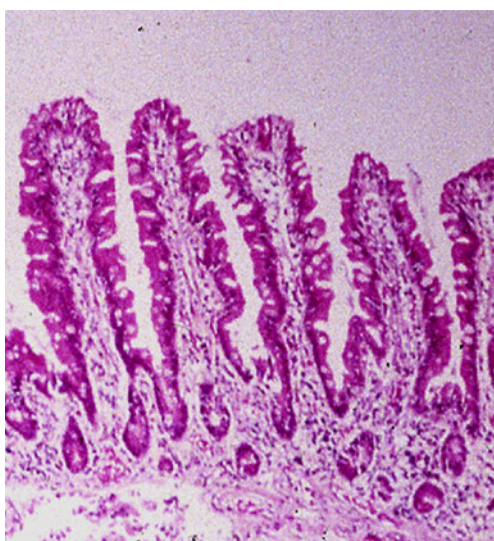


## Imagens



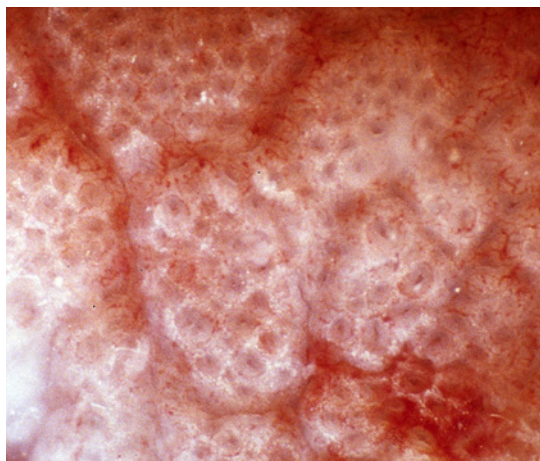
*Figura 1: Imagem histológica de atrofia vilosa e hiperplasia de criptas do intestino delgado*

*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*



*Figura 2: Imagem histológica de vilosidades do intestino delgado mostrando resolução de lesão intestinal em dieta sem glúten*

*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*



*Figura 3: Fotografia de vilosidades do intestino delgado afetado por doença celíaca*

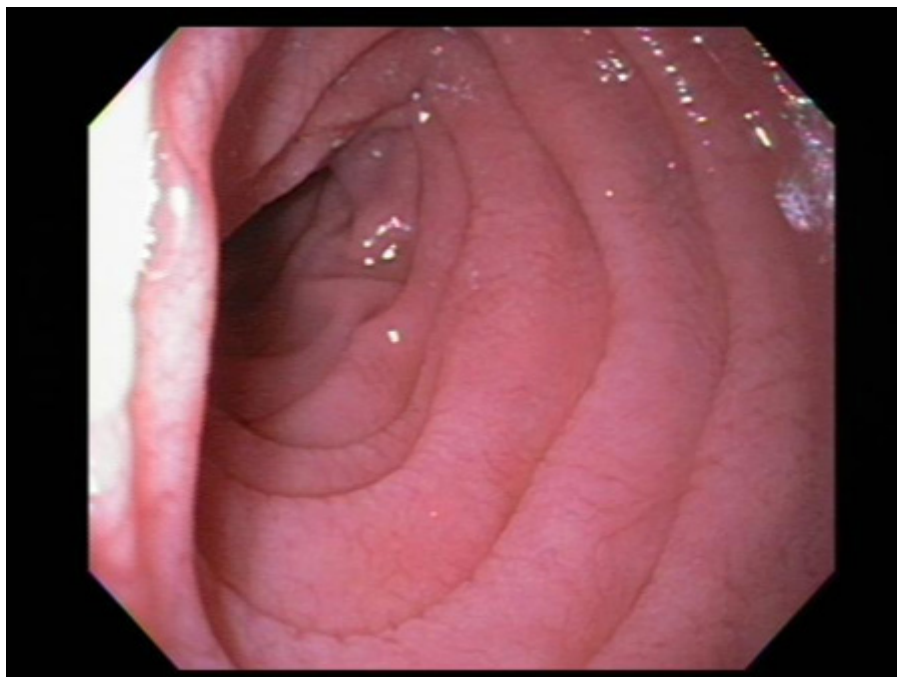
*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*



*Figura 4: Fotografia de vilosidades normais do intestino delgado*

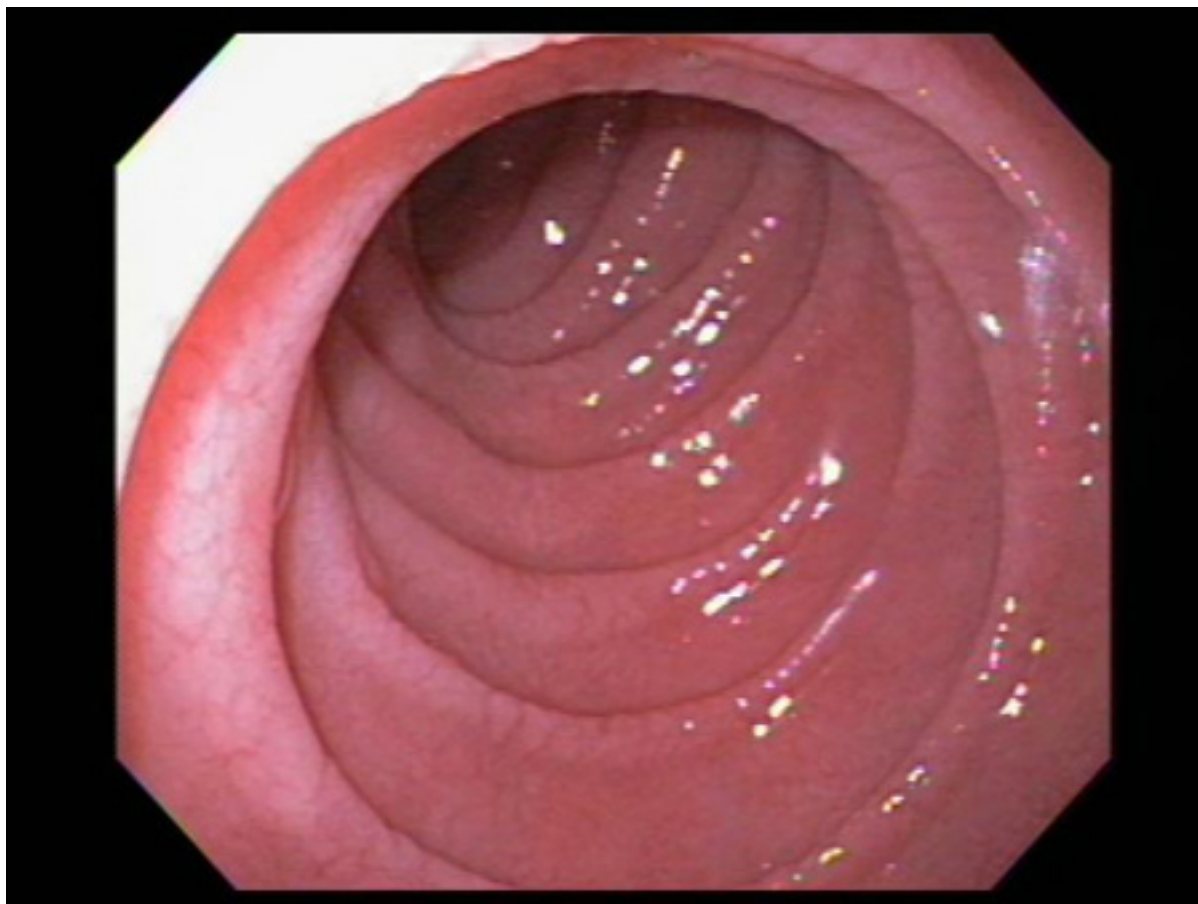
*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*





*Figura 5: Pregas serrilhadas da mucosa duodenal em um paciente com doença celíaca*

*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*



*Figura 6: Pregas serrilhadas da mucosa duodenal em um paciente com doença celíaca*

*Do acervo pessoal de D.A. Leffler; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 14, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Amelie Therrien, MD**

Clinical Research Fellow in Celiac Disease  
Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA  
DIVULGAÇÕES: AT declares that she has no competing interests.

---

**Ciaran P. Kelly, MD**

Professor of Medicine  
Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA  
DIVULGAÇÕES: CPK declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Amelie Therrien and Professor Ciaran P. Kelly would like to gratefully acknowledge Dr Daniel A. Leffler, a previous contributor to this topic. DAL declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Matthew Kurien, PGDip MedSci, MD, MBChB, MRCP**

Senior Clinical Lecturer and Honorary Consultant Gastroenterologist  
Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield Medical School, Sheffield, UK  
DIVULGAÇÕES: MK declares that he has no competing interests.

---

**Eli D. Ehrenpreis, MD**

Professor of Medicine  
Rosalind Franklin Medical School, Chicago, IL  
DIVULGAÇÕES: EE declares that he has no competing interests.