

Doença celíaca

Celiac disease

Shinfay Maximilian Liu¹, Paula Valladares Guerra Resende², Magda Bahia³, Francisco José Penna⁴, Alexandre Rodrigues Ferreira⁵, Priscila Menezes Ferri Liu⁶, Adão Soares Antunes Neto⁷, Leandro Ricardo de Aquino Santos⁸, Glauber Coutinho Eliazar⁸, Márcio Antônio Ferreira Arantes Júnior⁸

DOI: 10.5935/2238-3182.20140037

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia caracterizada pela intolerância permanente ao glúten desencadeada por mecanismos autoimunes nos indivíduos geneticamente predispostos. A DC com seu quadro clínico típico e principalmente atípico tem se mostrado mais frequente do que se imaginava. Seu diagnóstico é baseado em suspeita clínica, exames sorológicos e biópsia intestinal. Devido à evolução dos marcadores sorológicos e revisão dos critérios diagnósticos, discute-se sobre a real necessidade da realização da biópsia intestinal em casos selecionados. O tratamento da DC continua sendo a dieta isenta de glúten.

Palavras-chave: Doença Celíaca/diagnóstico; Doença Celíaca/terapia; Testes Sorológicos Glutaminase; Glutens; Dieta Livre de Glúten.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an enteropathy characterized by permanent intolerance to gluten triggered by autoimmune mechanisms in genetically predisposed individuals. The frequency of CD, with its typical clinical condition and mainly atypical, has been higher than expected. Its diagnosis is based on clinical suspicion, serologic tests, and intestinal biopsy. The evolution of the knowledge about serological markers and revision of the diagnostic criteria prompts questions about the real need of intestinal biopsy in selected cases. The treatment of CD remains the gluten-free diet.

Key words: Celiac Disease/diagnosis; Celiac Disease/therapy; Serologic Tests; Glutaminase; Glutens; Diet, Gluten-Free.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia caracterizada pela intolerância permanente ao glúten, fração proteica encontrada no trigo, cevada e centeio. É desencadeada por mecanismos autoimunes nos indivíduos geneticamente predispostos. As manifestações clínicas e as alterações histológicas regridem com a retirada do glúten da dieta.¹

Tem se tornado evidente que a doença celíaca ocorre mais frequentemente do que se pensava. Sua apresentação clínica característica, com os pacientes apresentando diarreia crônica, distensão abdominal, eversão de cicatriz umbilical, atrofia da musculatura glútea, irritabilidade, cabelos secos e quebradiços, vem sendo suplantada pelos casos em que o paciente apresenta manifestações clínicas variadas, inclusive sem sintomas gastrintestinais e mesmo pacientes completamente assintomáticos. A doença pode se

Instituição:

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor Correspondente:

Shinfay Maximilian Liu
Email: shinfayliu@gmail.com

apresentar apenas com atraso do crescimento, anemia ferropriva ou queixas inespecíficas como discreta distensão abdominal ou flatulência. Há também associação com outras doenças como diabetes *mellitus* tipo 1, epilepsia, trissomia do cromossomo 21, baixa estatura, hepatite crônica, lúpus eritematoso sistêmico, deficiência de IgA, entre outras.^{2,7} Existe também aumentada prevalência de DC entre familiares de pacientes com DC. A incidência varia de acordo com o grau de parentesco, sendo 70% em gêmeos monozigóticos, 10% em familiares de primeiro grau e 2,5% nos de segundo grau.⁸

O diagnóstico da DC é baseado em suspeita clínica, exames sorológicos e biópsia intestinal. Atualmente discute-se sobre os critérios diagnósticos e a real necessidade da realização da biópsia devido aos avanços dos marcadores sorológicos para a doença.⁹ Anticorpos anti-gliadina convencional (AGA) e antiendomísio (EmA) foram amplamente utilizados até meados da década de 1990, tendo seu uso reduzido com a identificação do autoantígeno transglutaminase tecidual (tTG), capaz de induzir a produção de anticorpos IgA e IgG específicos, relacionados à exposição dietética ao glúten. Recentemente, com a descoberta de anticorpos para o peptídeo gliadina deaminada (DPG), que apresenta mais sensibilidade e especificidade que o AGA, aumentou-se o número de marcadores sorológicos de alta performance. Os exames de biologia molecular (HLA DQ 2 e DQ8) também têm sido utilizados e são uma importante ferramenta para a exclusão da DC ou para tornar o diagnóstico pouco provável quando ambos são negativos.¹⁰

O tratamento para DC é a dieta isenta de glúten. A adesão à dieta e a recuperação da mucosa intestinal parecem prevenir as complicações associadas, como osteopenia, osteoporose, infertilidade, doenças malignas e alterações do crescimento.¹¹

OBJETIVO

Rever as manifestações clínicas típicas e atípicas, as recomendações para o diagnóstico da doença celíaca, entender a importância de cada método diagnóstico nessa situação e tratamento da DC.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica no PUBMED de publicações científicas de 2007 a 2013 e artigos historicamente relevantes com os termos: doença celíaca, marcador

sorológico, biópsia intestinal, glúten, antiendomísio, transglutaminase tecidual e gliadina.

EPIDEMIOLOGIA

A DC com seu quadro clínico típico e principalmente atípico tem se mostrado mais frequente do que se imaginava na população geral. Rastreamentos sorológicos na população da Europa, América do Sul, Austrália e Estados Unidos mostram incidência de aproximadamente 0,5 a 1%.¹²

No Brasil, são poucos os trabalhos realizados em crianças que abordam os aspectos epidemiológicos, clínicos ou laboratoriais da DC. Há falta de padronização da técnica nos laboratórios de rotina e indefinição da acurácia dos testes sorológicos como triagem dos pacientes a serem submetidos à biópsia jejunal. Estima-se que cerca de um a cada 474 adultos e uma a cada 184 crianças apresentem DC não diagnosticada no Brasil.¹³ Gandolfi *et al.* encontraram prevalência de 1:681 em doadores de sangue em Brasília-DF. Em 2005, Patresi *et al.* encontraram incidência de 2,11:1.000 para adultos e de 5,44:1.000 para crianças de um a 14 anos, concluindo que a DC não é uma doença rara no Brasil.¹⁴

FISIOPATOLOGIA

O glúten ingerido por indivíduos geneticamente predispostos determina uma resposta inflamatória na mucosa do intestino. A transglutaminase tecidual, presente na mucosa intestinal, retira radicais amina das moléculas de glutamina do glúten transformando-os em ácido glutâmico. Este possui afinidade pelas moléculas DQ2 e DQ8, presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos. A formação desse complexo induz alterações fenotípicas em várias células envolvidas na resposta imune, responsável pelas alterações intestinais e sistêmicas da doença. No intestino pode ocorrer a atrofia das vilosidades intestinais e, conseqüentemente, má-absorção de nutrientes.¹⁵

A susceptibilidade da DC está fortemente ligada à expressão das moléculas DQ2 e DQ8 do complexo de histocompatibilidade principal na superfície de células apresentadoras de antígenos leucocitários humanos. Recentemente têm sido citados outros marcadores para DC além do DQ2 e DQ8.¹⁵

O conhecimento da fisiopatologia da DC tem crescido nos últimos anos. Novos conhecimentos dos fenômenos imunes, inflamatórios têm sido importante nos avanços da abordagem da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC possui clínica variada relacionada à intensidade, extensão e localização do processo inflamatório no intestino. Outros fatores que influenciam essa diversidade clínica são sensibilidade individual ao glúten, quantidade de glúten na dieta, época da sua introdução e efeito protetor do aleitamento materno. Todos esses fatores associados contribuem para a diversidade de manifestações clínicas. Atualmente os quadros atípicos têm se mostrado mais frequentes que a forma clássica da doença.¹⁵

As manifestações clínicas típicas de DC incluem sintomas gastrintestinais de má-absorção como diarreia, esteatorreia, distensão abdominal, diminuição da musculatura glútea, perda de peso e deficiência de nutrientes ou vitaminas.¹⁶ As formas atípicas incluem as manifestações extraintestinais, como dermatite herpetiforme, defeitos no esmalte dentário, osteoporose, baixa estatura, atraso puberal, infertilidade, anemia por deficiência de ferro refratária a tratamento, deficiência não explicada de ácido fólico, B12, doenças neurológicas ou alterações comportamentais, atrite e doenças hepáticas. Algumas vezes esses pacientes podem apresentar manifestações gastrintestinais ausentes ou discretas que são suplantadas pela clínica das manifestações extraintestinais.^{15,16}

Existem também grupos especiais de pacientes que são assintomáticos ou oligossintomáticos, mas apresentam sorologia positiva. São classificados como tendo DC silenciosa, se a histologia também for alterada, ou DC potencial ou latente, caso não haja alterações histológicas. Em ambas as situações esses pacientes poderão apresentar sintomas e/ou evolução do quadro se o consumo de glúten continuar. Nesses casos, os pacientes devem ser acompanhados, mas a dieta com glúten não deve ser suspensa até a confirmação histológica da doença.¹⁶

Outro grupo especial são os indivíduos com predisposição genética para DC. São aqueles com síndrome de Down, Williams, Turner, diabetes tipo 1, deficiência de IgA seletiva, tireoidite, hepatite autoimune e os familiares de pacientes com DC. É indicada a triagem sorológica mesmo quando assintomáticos.^{16,17}

DIAGNÓSTICO

A diversidade clínica, histológica e imunológica, aliada à associação ou não com outras doenças, corrobora a concepção da natureza poligênica da doença.¹⁸ Os quadros assintomáticos ou oligossintomáticos fazem com que o diagnóstico da doença seja tardio.

O diagnóstico da doença celíaca é realizado pela clínica exibida pelo paciente e pelos exames laboratoriais e confirmado pela histologia da mucosa intestinal. A *European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGHAN) revisou recentemente (2012) os critérios diagnósticos da DC com base nas mudanças dos marcadores sorológicos da DC.¹⁰

Em criança e adolescentes sintomáticos, a sorologia (antitransglutaminase tecidual da classe IgA) deverá ser realizada em uso de dieta com glúten. Caso não seja conhecida a deficiência de IgA, a dosagem desta deverá ser feita nesse momento. Se a deficiência for confirmada, pelo menos uma dosagem de anticorpo IgG específica para DC deverá ser realizada. Nos pacientes com idade inferior a dois anos e sintomáticos, a dosagem da antigliadina deaminada deve ser solicitada caso as outras sorologias sejam negativas. A não realização de rotina desse marcador nos laboratórios limita seu uso. Os pacientes com sorologia positiva deverão ser encaminhados para biópsia intestinal para confirmação diagnóstica. A realização da biópsia também deverá ser considerada quando existe suspeita clínica evidente, mesmo se a sorologia for negativa. A realização do HLA DQ poderá ser útil nesses casos. A positividade reforça o diagnóstico e o resultado negativo de ambos (DQ2 e DQ8) exclui ou torna o diagnóstico pouco provável.¹⁰

A biópsia intestinal poderá ser dispensável em casos selecionados de acordo com as novas recomendações da ESPGHAN. Se os anticorpos anti-tTG da classe IgA tiverem títulos muito elevados (mais de 10 vezes o limite superior do valor de referência em pacientes sintomáticos), a biópsia é dispensável. Nesses casos, é recomendada a realização do HLA para reforçar o diagnóstico sem biópsia. A realização de antiendomísio em uma segunda amostra de sangue também é recomendada pela ESPGHAN para confirmar esse diagnóstico. Já nos pacientes assintomáticos, mas com alto risco de DC, tanto a sorologia como a histologia são necessárias.¹⁰

O diagnóstico precoce da doença é fundamental, já que o início do tratamento adequado diminui o risco de possíveis complicações que podem ocorrer naquelas não tratadas, como linfoma intestinal, osteoporose, infertilidade, baixa estatura, entre outras.¹⁹

As possíveis complicações independem da forma de apresentação da doença e os marcadores sorológicos têm tido importante papel no reconhecimento desses casos. Temos visto também muita dificuldade para a confirmação do diagnóstico da DC, já que muitos pacientes são colocados em dieta isenta de glúten sem ter ainda a confirmação histológica. Além disso, algumas vezes a histologia deixa dúvidas, sendo observada apenas linfocitose intraepitelial. E esses pacientes são prontamente taxados de doentes. Sendo assim, a comparação dos resultados sorológicos com a biópsia se torna muito importante para o diagnóstico correto da doença.

EXAMES LABORATORIAIS

O diagnóstico da DC tem mudado nos últimos anos com o aprimoramento das sorologias específicas para a doença. Uma compreensão das particularidades de cada uma delas é fundamental na condução diagnóstica da DC.

ANTICORPO ANTIGLIADINA

O anticorpo anti gliadina (AGA) bruta não tem sido mais recomendado, devido à sua reduzida sensibilidade e especificidade diagnósticas.¹⁰ A gliadina é um componente da proteína do glúten presente no trigo, sendo utilizada como antígeno para detectar anticorpos anti gliadina no soro de pacientes com DC. De maneira geral, a AGA IgA possui mais acurácia que a AGA IgG, no entanto, ainda baixa em relação à EmA e anti tTG, com muitos resultados falso-positivos. Deve-se considerar que títulos elevados tornam a AGA mais específica para DC.²⁰⁻²²

ANTICORPO ANTIENDOMÍCIO

O anticorpo antiendomísio (EmA) é um dos testes mais específicos para o diagnóstico sorológico da DC, com acurácia equivalente à da anti tTG.^{23,24} Porém, é mais caro do que a anti tTG e necessita de equipamentos específicos como microscópio de fluorescência e profissionais treinados para a leitura das lâminas.²⁵ Considerando-se o diagnóstico em Pediatria, deve-se lembrar de que o EmA é menos frequente em crianças menores de dois anos.^{20, 26,27}

ANTICORPO ANTITRANSGLUTAMINASE TECIDUAL

Os anticorpos anti tTG são direcionados contra a enzima tecidual transglutaminase, que se constitui no autoantígeno característico da DC. Essa enzima possui papel essencial em estimular a resposta imune contra o glúten.²⁸ Concentrações elevadas de anti tTG são altamente sensíveis e específicas para DC e possuem correlação direta com o grau de atrofia vilositária.²⁹ Outros estudos demonstraram a associação consistente de altos títulos de anti tTG IgA e achados característicos à biópsia, classificados como Marsh 3. Em seu *guidelines* mais recentemente divulgado, a ESPGHAN considera redundante e desnecessária a realização de biópsia intestinal em pacientes sintomáticos com títulos de anti tTG acima de 10 vezes do limite superior da normalidade.^{10,30} No entanto, valores baixos e/ou limítrofes podem ser encontrados em outras condições que não a DC, como inflamações, câncer, doenças autoimunes, doenças hepáticas, psoríase e infecções. Em estudo de metanálise, o teste anti tTG IgA foi proposto, então, como teste inicial para DC, sendo junto à detecção de EmA os melhores exames laboratoriais para prever DC.³¹ A ressalva a ser feita em relação a tal exame relaciona-se aos pacientes com deficiência de IgA, o que ocorre em cerca de 1,7-2,6% dos pacientes com DC, podendo gerar resultados falso-negativos. Por isso, sempre deve ser realizada a dosagem de IgA sérica total e, quando necessário, devem ser dosados os anticorpos do tipo IgG, que possuem menos sensibilidade e especificidade.²⁹

ANTICORPO ANTIGLIADINA DEAMINADA

O teste da anti gliadina deaminada (antiDPG) substituiu o uso da AGA para diagnóstico de DC nos últimos anos, por sua melhor performance.³⁰ Porém, apenas cerca de 80% dos pacientes com DC são positivos para o teste. Além disso, esses anticorpos estão presentes em outras condições que não a DC. A antiDPG parece ter utilidade para excluir a possibilidade de DC.^{29,30} Em estudo com 149 pacientes com DC e 119 controles, a determinação de anticorpos antiDPG mostrou-se bastante superior ao teste com AGA, com sensibilidade de 85% e especificidade de 92%, quando mensurada a concentração sérica a partir de IgG, contra sensibilidade de 79% e especificidade de 68%

da anti gliadina bruta.³⁰ Os valores preditivos positivo e negativo foram os valores da anti gliadina bruta. Quando o teste foi realizado a partir da determinação dos níveis de IgA, a sensibilidade foi de 78% para anti DPG e 61% para a anti gliadina bruta, com especificidade e valor preditivo positivo ainda elevado, na faixa de 97%. Tal superioridade do anti DPG permite recomendar o seu uso em detrimento da mensuração da AGA.³⁰

Apesar da baixa acurácia diagnóstica do teste em relação aos outros quando relacionada à IgA, futuros estudos poderão indicar se a especificidade relativamente alta do teste com IgG auxiliará na detecção da DC em indivíduos com deficiência de IgA.³¹

BIOLOGIA MOLECULAR

A DC está relacionada à presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) classe II, codificada pelos genes DQ2 e/ou DQ8 do cromossomo 6, presente em mais de 95% dos pacientes celíacos. Cerca de 90 a 95% dos pacientes com DC possuem a combinação de alelos HLA-DQA1*0501 e HLA-DQB1*0201, na configuração cis ou trans, que codificam o heterodímero DQ2. Os pacientes DQ2 negativos possuem HLA-DQA1*0301 e DQB1*0302, que codificam o heterodímero DQ8. Estes heterodímeros são responsáveis pela apresentação do peptídeo de gliadina (antígeno), que é formado após a ação da enzima tTG, e pelo posterior desencadeamento do processo patogênico da doença. Estudos recentes demonstraram a existência de marcadores genéticos não HLA-DQ2 e DQ8 em pacientes com DC, porém esses genes parecem contribuir para a predisposição genética da doença em graus variados e ainda pouco estabelecidos.³²

A determinação do HLA DQ2 e DQ8 é uma ferramenta útil para excluir a DC ou tornar o diagnóstico pouco provável e deve ser solicitado quando o diagnóstico não está bem definido ou em casos em que a biópsia intestinal não será realizada para reforçar o diagnóstico.¹⁰

BIÓPSIA

A análise histológica permanece ainda como padrão-ouro no diagnóstico de DC, apesar do desenvolvimento recente dos novos testes sorológicos de mais sensibilidade e especificidade. Devem ser realizadas para a confirmação da enfermidade nos seguintes casos:

- suspeita clínica e sorologia positiva;
- pacientes de risco com sorologia positiva identificados pela busca ativa;
- suspeita clínica forte mesmo com sorologia negativa.^{10,15,33,34}

De acordo com as novas recomendações da ESPGHAN, a biópsia poderá ser dispensada em caso de suspeita clínica em que os anticorpos anti tTG da classe IgA tiverem títulos superiores a 10 vezes o limite. É recomendada a realização do HLA para reforçar o diagnóstico sem biópsia.¹⁰

A biópsia também poderá não ser necessária nos com dermatite herpetiforme se o diagnóstico é baseado na detecção de depósitos granulares de IgA na derme à imunofluorescência. Nessa situação, de fato, um dano intestinal dependente do glúten está sempre presente e dieta livre de glúten levará à resolução do quadro dermatológico.³³ É estimado que essas novas recomendações permitam a redução de 20-30% da necessidade de biópsias intestinais.³⁵

As biópsias que os patologistas recebem hoje em dia são obtidas por meio de exame endoscópico, o que permite a exploração de outros sítios do trato gastrointestinal, além de obtenção de material de locais suspeitos. Recomenda-se a retirada de cinco fragmentos: um do bulbo e pelo menos quatro fragmentos da segunda porção do duodeno.¹⁰ Os fragmentos devem ser posicionados em filtros de acetato de celulose e corados com hematoxilina e eosina. A associação com Alcian Blue-PAS é uma possibilidade e permite o acesso a todos os elementos morfológicos necessários.³³

Baseado na presença de uma ou mais lesões elementares, a histopatologia da DC é subdividida em diferentes categorias diagnósticas, de acordo com a classificação de Marsh: tipo 1 ou lesão infiltrativa, que possui vilos arquiteturalmente normais (razão vilos/cripta 3:1) e aumento do número de linfócitos T intraepiteliais (LIE, mais de 25-30 por 100 células epiteliais); tipo 2 ou lesão hiperplásica, que se diferencia da lesão tipo 1 pela hiperplasia dos elementos glandulares (aspecto regenerativo dos elementos glandulares destacado pela reduzida atividade mucífera e aumento do número de mitoses); tipo 3 ou lesão destrutiva, que também é caracterizada pelo número aumentado de LIE, mas apresenta, além disso, graus variáveis de atrofia dos vilos associada à hiperplasia das criptas glandulares e redução da altura da superfície dos enterócitos, com bordas em escova irregulares e algumas vezes vacúolos citoplasmáticos.³³

A classificação de Marsh foi posteriormente modificada por Oberhuber e colaboradores pois qualquer grau de atrofia era classificado em um mesmo tipo, o três. A lesão infiltrativa foi, então, subdividida em: 3a - atrofia leve dos vilos; 3b - atrofia moderada dos vilos; 3c - atrofia total dos vilos, sendo que todas as três formas possuem aumento patogênico dos LIEs. Por fim, foi feita uma simplificação por Corazza e Villanacci que incorpora a classificação de Marsh e Oberhuber em três categorias principais: não atrófico (padrão A) e atrófico (padrão B), sendo este subdividido em B1 – a razão vilos/criptas menor que 3:1 com vilos detectáveis – e B2 com mucosa plana, i.e., parcial e total atrofia dos vilos. Lesões A são caracterizadas por arquitetura dos vilos normais e mais de 20-25 LIEs por 100 enterócitos.³⁴

Como um dos pontos-chave do diagnóstico de DC é o número de LIEs, é recomendada análise imuno-histoquímica, especialmente nas formas iniciais. Isso é justificado pelo fato dos LIEs serem linfócitos T CD3 e CD8 positivos. Além disso, outro ponto que merece atenção é a baixa especificidade da duodenose linfocítica, achado também associado a *Helicobacter pylori*, enterite viral, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, drogas, doenças autoimunes e outras enfermidades, como alergia alimentar.^{33,34}

Quando os resultados sorológicos são consistentes com os da biópsia intestinal, o médico está apto

a fazer o diagnóstico de DC. Este é confirmado em média após 12 meses, caso haja resolução dos sintomas clínicos e negatização da sorologia com dieta livre de glúten.³³

A realização do desencadeamento com glúten não é necessário na maioria dos casos. Mas deve ser realizado em casos selecionados em que exista dúvida no diagnóstico inicial. A idade inferior a dois anos não representa obrigatoriedade para o desencadeamento, com exceção do diagnóstico feito sem sorologia alterada nessa faixa etária.¹⁰

O fluxograma para diagnóstico de DC é apresentado na Figura 1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da DC é vasto, principalmente considerando-se as manifestações atípicas da doença. Outras causas de diarreia crônica devem ser lembradas no diagnóstico, como: alergia alimentar, intestino irritável, intolerância à lactose, hiperproliferação bacteriana, doença inflamatória, giardíase e outras. Além disso, a DC deve ser lembrada na investigação de outras manifestações, como baixa estatura, osteoporose, anemia ferropriva refratária ao tratamento, deficiência de ácido fólico e B12 sem causa aparente e infertilidade.¹⁵

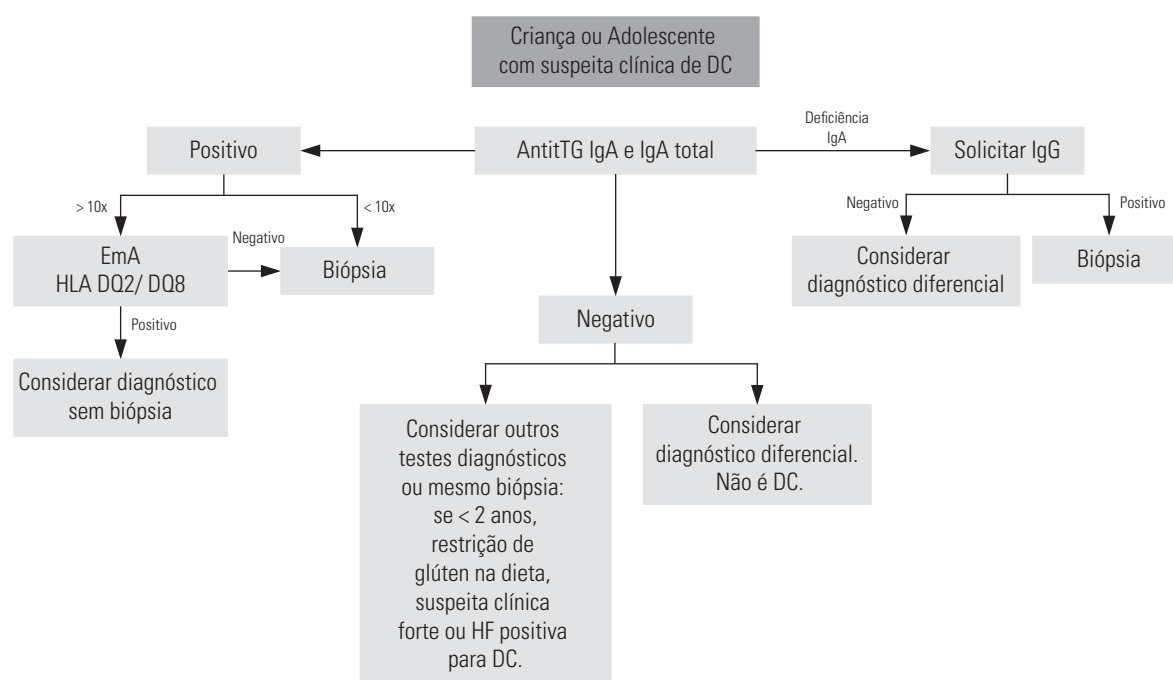


Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de DC.

A correlação clínica, sorológica e histológica são peças fundamentais no diagnóstico correto da DC, sendo muitas vezes necessário o auxílio do especialista gastroenterologista.

TRATAMENTO

O único tratamento disponível até o momento para DC é a dieta isenta de glúten. Essa exclusão deverá ser permanente e definitiva. Na maioria dos pacientes, a isenção do glúten é suficiente para melhora dos sintomas e prevenção das complicações da DC. A dieta deverá ser orientada apenas após a definição do diagnóstico, que muitas vezes inclui a realização da biópsia intestinal.¹⁵

Em crianças pequenas com casos graves poderá ser necessária inicialmente uma dieta sem glúten e sem lactose, devida a uma intolerância temporária desse carboidrato até o restabelecimento da mucosa intestinal. Também deverá ser avaliada a reposição de alguns micronutrientes nos pacientes cronicamente sintomáticos.^{10,15}

O paciente e toda a família deverão ser orientados sobre a dieta, leitura de rótulos dos alimentos e alternativas de substituição dos ingredientes das receitas habitualmente usadas no domicílio. A exclusão da ureia, apesar de não conter glúten, deverá ser orientada pelo risco de contaminação. A consulta com nutricionista é recomendada. O apoio das associações de pacientes celíacos também deverá ser orientado como forma de aprendizado. Em Minas Gerais existe a Associação dos Celíacos do Brasil- Minas Gerais (ACELBRA- MG).

SEGUIMENTO

Os pacientes com diagnóstico de DC devem ser acompanhados periodicamente. O seguimento das manifestações clínicas e do crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes é fundamental. A monitorização da adesão à dieta também deverá ser avaliada e incentivada em toda a consulta.

A realização da sorologia (antitransglutaminase) deverá ser realizada após seis meses do diagnóstico para verificação do seu declínio, adesão e resposta ao tratamento. A negatização da sorologia deverá ocorrer após 12 meses. Caso não haja melhora clínica e/ou declínio da sorologia, deverá ser avaliada transgressão da dieta, doença celíaca refratária e avaliação dos diagnósticos diferenciais da doença.^{10,15} Posteriormente,

nos pacientes assintomáticos, a sorologia deverá ser realizada anualmente além do seguimento clínico.¹⁵

Pacientes com fatores de risco para DC (parentes de primeiro grau de celíacos, diabetes tipo 1, síndrome de Down, Turner, Williams, deficiência de IgA, tireoidite e hepatite autoimune) devem ser seguidos. A realização do HLA DQ2 e DQ8, se possível, permite tornar a DC improvável caso seja negativa. Nesse caso, não será necessário seguimento sorológico. Caso a realização desses exames não seja possível ou caso o paciente seja HLA DQ 2 ou DQ8 positivo, o seguimento sorológico se faz necessário e não deve ser realizado antes dos dois anos de idade. Caso se constate alteração na sorologia, a biópsia se faz necessária para determinação diagnóstica da DC. Se a sorologia for negativa, a repetição dos exames é recomendada.¹⁰

CONCLUSÃO

Atualmente há aumento do número de casos de DC diagnosticados em todo o mundo, refletindo em taxas de prevalência bem mais altas que as anteriormente descritas na literatura. O diagnóstico das formas atípicas da doença tem contribuído para esse aumento e a evolução do diagnóstico sorológico tem sido determinante nesse aspecto. As novas recomendações da ESPGHAN enfatizam esse aspecto, tornando a biópsia dispensável em alguns casos. Entretanto, a escolha do exame sorológico ideal para a suspeita diagnóstica depende de muitas variáveis, como a idade do paciente, o custo e disponibilidade do exame e a familiaridade do laboratório de apoio com a metodologia escolhida, além de estudos de performance do teste na população em questão.

A dieta sem glúten permanece como única abordagem terapêutica possível, sendo capaz de reverter os sintomas e prevenir as complicações da DC. O acompanhamento clínico e sorológico dos celíacos continua sendo importante e fundamental no seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J Clin Invest*. 2001 Nov; 108(9): 1261-6.
2. Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr*. 2001 May; 160(5):288-92.

3. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, *et al.* Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101(2):272-5.
4. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 Jan; 25(1):13-6.
5. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, García E, Nos P, *et al.* Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 Mar; 79(3):197-200.
6. Braester A, Varkel Y, Horn Y. Malabsorption and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989 Aug; 149(8):1901.
7. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992 May; 27(5):367-71.
8. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug; 55(2): 205-8.
9. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990 Aug; 65(8):909-11.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *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.
11. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar; 26(2):116-22.
12. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. 2011 Aug; 59(2):166-79.
13. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, *et al.* Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jul; 38(7):747-50.
14. Pratesi R, Gandolfi L. Celiac disease: a disease with many faces. *J Pediatr*. 2005 Sep-Oct; 81(5):357-8.
15. Santos DRD, Machado APL, Silva LR. Doença Celíaca. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria*. Barueri-SP: Manole; 2012. p. 359-405.
16. Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, 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.
17. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabó IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, *et al.* Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):15-9.
18. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease—effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989 Mar; 30(3):333-8.
19. Volta U, Lenzi M, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, *et al.* Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut*. 1985 Jul; 26(7):667-71.
20. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, *et al.* Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991; 66(8):941-7.
21. National Institutes of Health Consensus Development. Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterol*. 2005 Apr; 128(4):S1-9.
22. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy*. 1994; 49(8):593-7.
23. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994; 35(6):776-8.
24. Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(9):1902-5.
25. Hill ID. Management of celiac disease in childhood and adolescence: unique challenges and strategies. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Sep; 9(5):399-408.
26. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412(1):42-5.
27. Kumar V, Lerner A, Valeski JE, Beutner EH, Chorzeliski TP, Rossi T. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest*. 1989 Jan-May; 18(1-4):533-44.
28. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 28; 18(32):4399-403.
29. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguen I, *et al.* Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47:308-313.
30. Bürgin-Wolff A, Mauro B, Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jan 23; 1:13-9.
31. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb; 54(2): 229-41.
32. 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. *Gastroenterol*. 2009; 137:834-40.
33. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar; 43(4):S385-95.
34. Walker MM, Talley NJ. Clinical value of duodenal biopsies—beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathol Res Pract*. 2011 Sep 15; 207(9):538-44.
35. Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2012 Jul; 171(7):1011-21.