

Doença Celíaca

Portaria SAS/MS nº 1449, de 11 de novembro de 2015.

Revoga a Portaria nº 307/SAS/MS, de 17 de setembro de 2009.



1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para atualização do PCDT, em 15/11/2014, foi realizada busca na literatura com vistas a incluir estudos sobre diagnóstico, avaliação clínica e tratamento da doença celíaca. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, EMBASE e The Cochrane library. Na base PubMed, com a estratégia de busca "'Celiac Disease/diagnosis'[All Fields] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))" foram localizadas 40 referências; 5 estudos foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base EMBASE foi realizada busca com os seguintes termos e limites: "celiac disease'/mj AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2015". Foram obtidos 94 resultados; 6 estudos foram selecionados para leitura.

Na biblioteca Cochrane com a estratégia "'celiac disease":ti,ab,kw Publication Year from 2009 (Word variations have been searched)" não foram localizadas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema.

Foram excluídas diretrizes sem graduação da evidência, bem como estudos com produtos não aprovados no Brasil e estudos com desfechos não clínicos.

Foi também consultado o capítulo atualizado sobre o tema da base eletrônica UpToDate. A atualização da busca resultou na inclusão de três novas referências.

Ao todo, incluem-se neste Protocolo 59 referências.

1. INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia crônica do intestino delgado, de caráter autoimune, desencadeada pela exposição ao glúten (principal fração proteica presente no trigo, centeio e cevada) em indivíduos geneticamente predispostos(1-3).

Estudos de prevalência da DC têm demonstrado que esta doença é mais frequente do que anteriormente se acreditava(4-17), e sua frequência ainda é subestimada. A falta de informação sobre a doença e dificuldade de acesso aos meios diagnósticos reduzem as possibilidades de tratamento adequado e consequente melhora clínica. Estudos revelam que o problema atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de 6 meses a 5 anos. Também foi observada uma frequência maior entre mulheres, na proporção de duas mulheres para cada homem. Outra particularidade é o fato de a DC ser predominante entre os indivíduos faiodérmicos, embora existam relatos de sua ocorrência em indivíduos melanodérmicos. Devido ao caráter hereditário, parentes de primeiro grau de celíacos devem ser submetidos ao teste sorológico para sua detecção.

Três formas de apresentação clínica da DC são reconhecidas, quais sejam: clássica ou típica, não clássica ou atípica e assintomática ou silenciosa(18,19).



- Forma Clássica (típica): caracteriza-se pela presença de diarreia crônica, em geral acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. Também pode haver diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, alteração de humor (irritabilidade ou apatia), vômitos e anemia. Esta forma clínica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca, ocorrendo quando há retardo no diagnóstico e no tratamento, particularmente entre o primeiro e o segundo anos de vida, e frequentemente desencadeada por infecção. Esta complicação potencialmente fatal se caracteriza pela presença de diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal por hipopotassemia e desnutrição grave, além de outras manifestações como hemorragia e tetania.

- Forma não clássica (atípica): caracteriza-se por quadro mono ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Os pacientes podem apresentar manifestações isoladas, como, por exemplo, baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro por via oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada à calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas (depressão, autismo, esquizofrenia), úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, fraqueza, perda de peso sem causa aparente, edema de surgimento abrupto após infecção ou cirurgia e dispepsia não ulcerosa.

- Forma assintomática (silenciosa): caracteriza-se por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC, na ausência de manifestações clínicas. Esta situação pode ser comprovada especialmente entre grupos de risco para a DC como, por exemplo, parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, e vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas, após o desenvolvimento dos marcadores sorológicos para esta doença.

A dermatite herpetiforme, considerada DC da pele, se apresenta com lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso e se relaciona também com a doença celíaca(2).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K90.0 Doença Celíaca

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluem-se neste Protocolo o paciente que apresentarem as condições abaixo:

- a) sintomas ou sinais das formas clássica e não clássica de DC;
- b) indivíduos de risco, entre os quais a prevalência de DC é esperada como consideravelmente maior do que a população geral: parentes de primeiro grau (pais e irmãos) de pacientes com DC (20-23)
- c) indivíduos com uma das seguintes condições clínicas:
 - Anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro oral (24), com redução da densidade mineral óssea (25, 26), com atraso puberal ou baixa estatura sem causa aparente(27,28);





- Doenças autoimunes, como diabetes melito dependente de insulina(29), tireoidite autoimune(30), deficiência seletiva de IgA(31), Síndrome de Sjögren(32), colestase autoimune(33) e miocardite autoimune(34);
- Síndrome de Down(35); síndrome de Turner(34); síndrome de Williams(36);
- Infertilidade(37), história de aborto espontâneo(38);
- Dermatite herpetiforme(39).

5. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo da DC é imprescindível a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado com vista à realização de exame histopatológico, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico. A biópsia deve constar de pelo menos quatro fragmentos, incluindo amostra do bulbo e das porções mais distais do duodeno. (36,40)

Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão ser submetidos à biópsia de intestino delgado. Os marcadores sorológicos também são úteis para acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta. Os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten são o anticorpo anti gliadina, o anticorpo antiendomísio e o anticorpo antitransglutaminase (TTG).

Com relação ao anticorpo anti gliadina, determinado pela técnica de ELISA, a especificidade do anticorpo da classe IgA (71% a 97% nos adultos e 92% a 97% nas crianças) é maior do que da classe IgG (50%), sendo a sensibilidade extremamente variável em ambas as classes (41,42).

O anticorpo antiendomísio da classe IgA é identificado por meio de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade em adultos (87% a 89%) e em crianças maiores de dois anos (88% a 100%), e alta especificidade (91% a 100% nas crianças e 99% em adultos) (41, 42). Entretanto, apresenta pior relação custo/benefício e técnica mais trabalhosa(43).

Com relação ao TTG da classe IgA, determinado por ELISA, tem elevada sensibilidade (92% a 100% em crianças e adultos) e especificidade (91% a 100%)(41).

Em resumo, há superioridade dos testes para determinação de anticorpo antiendomísio e do TTG, ambos da classe IgA, principalmente o TTG recombinante humana IgA, em relação ao teste para anti gliadina. Considerando a maior facilidade da dosagem do TTG, aliado a elevadas sensibilidade e especificidade na população pediátrica e adulta, este é o teste sorológico de escolha para avaliação inicial dos indivíduos com suspeita de intolerância ao glúten(43).

A deficiência de imunoglobulina A é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e TTG da classe IgA. Por este motivo, indica-se como testes diagnósticos iniciais da DC a dosagem sérica simultânea do TTG da classe IgA e da imunoglobulina A. A avaliação sorológica deve ser feita em vigência de dieta com glúten.(40,44)

Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de DC. No entanto, a biópsia intestinal deve ser solicitada mesmo com sorologia negativa nos casos de deficiência de IgA e nos casos



com alta suspeição clínica, como nos parentes de primeiro grau de doentes celíacos com sinais ou sintomas compatíveis.(40)

Em relação à biópsia de intestino delgado, para que a interpretação histológica do fragmento seja fidedigna, é fundamental o intercâmbio entre o médico endoscopista e o médico responsável direto pelo doente – de preferência médico experiente em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica – com o médico patologista. A orientação do fragmento de biópsia pelo endoscopista e a inclusão correta deste material em parafina pelo histotecnologista são de extrema importância para a avaliação anátomo-patológica dos fragmentos biopsiados.

A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos(45). Em 1992, já se demonstrava haver sequência da progressão da lesão da mucosa de intestino delgado na DC:

- Estágio 0 (padrão pré-infiltrativo), com fragmento sem alterações histológicas (normal);
- Estágio I (padrão infiltrativo), em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais (LIE);
- Estágio II (lesão hiperplásica), caracterizado por alargamento das criptas e aumento do número de LIE;
- Estágio III (padrão destrutivo), em que há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE;
- Estágio IV (padrão hipoplásico), caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível.

Nos últimos anos, alguns autores têm tentado aperfeiçoar este critério, tanto no que diz respeito à valorização do grau de atrofia vilositária(46), quanto na padronização do número de LIE considerados aumentados(46-49).

A alteração de mucosa intestinal do tipo Marsh III, que se caracteriza pela presença de atrofia vilositária, demonstra evidência de associação de DC(48,49), embora não seja lesão patognomônica desta doença.

A primeira padronização do diagnóstico da DC foi proposta pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica, em 1969(50). Este critério recomendava realizar a primeira biópsia diagnóstica e, a seguir, dois anos de dieta sem glúten e biópsia de controle; caso esta fosse normal, seria necessário a instituição de dieta com glúten por três meses ou até o aparecimento de sintomas, e a realização da terceira biópsia que, se mostrasse alterações compatíveis com a DC, comprovaria definitivamente a doença. Caso não houvesse alteração nesta última biópsia, o paciente deveria permanecer em observação por vários anos, pois poderia tratar-se de erro diagnóstico ou retardo na resposta histológica.

Em 1990, após a introdução dos testes sorológicos e melhor experiência com a doença, a mesma Sociedade modificou estes critérios, dispensando a provocação e a terceira biópsia na maioria dos pacientes(51). Haveria exceções quando o diagnóstico fosse estabelecido antes dos 2 anos de idade ou quando houvesse dúvida com relação ao diagnóstico inicial, como, por exemplo, falta evidente de resposta clínica à dieta sem glúten, não realização de biópsia inicial ou biópsia inadequada ou exame histopatológico não típico da DC(51). Consensos de especialistas têm sido realizados nos últimos anos com vistas a uniformizar os termos e critérios diagnósticos, bem como fazer recomendações baseadas em evidências a respeito do tratamento(2,3,40).





6. FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Na evidência de sintomas ou sinais das formas clássica e atípica da DC e para indivíduos que fazem parte de grupos de risco, especialmente se sintomáticos, deve-se solicitar, simultaneamente, a dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA)(3,40,44).

Se ambas as dosagens mostrarem-se normais, o acometimento do indivíduo pela DC é pouco provável. Entretanto, na forte suspeita de DC, deve-se encaminhar o paciente para serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica, para melhor avaliação quanto à indicação de realização de biópsia de intestino delgado.

Em indivíduo assintomático com parente de primeiro grau acometido de DC, ou com diagnóstico de doença autoimune ou doença não autoimune relacionada à DC, recomenda-se repetir a dosagem do TTG no futuro. Se a dosagem do TTG for normal, mas a dosagem de imunoglobulina A (IgA) estiver alterada, deve ser considerada a possibilidade de falso negativo pela presença de imunodeficiência primária, e o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica com vistas à realização de biópsia de intestino delgado(40).

Se a dosagem do TTG for anormal, o indivíduo deverá ser encaminhado ao serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica com vistas à realização de biópsia de intestino delgado. Caso o exame histopatológico seja positivo para lesão clássica da mucosa intestinal da DC, confirma-se o diagnóstico(40).

Por último, TTG anormal, IgA normal e biópsia de intestino delgado com resultado do exame histopatológico negativo excluem o diagnóstico de DC, e o resultado da dosagem de TTG deve ser considerado falso positivo. Contudo, o exame histopatológico deve ser revisto e, se realmente for negativo, ou seja, se estiver ausente a lesão clássica da mucosa do intestino delgado, deve-se considerar a possibilidade de lesão em mosaico (acometimento em *patchy*) e indicar nova biópsia intestinal com a obtenção de múltiplos fragmentos. Se, novamente, o padrão histológico não for de DC, a existência desta doença é pouco provável(40).

7. FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

O tratamento da DC consiste na dieta sem glúten, devendo-se, portanto, excluir da alimentação alimentos que contenham trigo, centeio e cevada, por toda a vida(52).

Com a instituição de dieta totalmente(56) sem glúten, há normalização da mucosa intestinal, assim como das manifestações clínicas. Porém, no caso de diagnóstico tardio, pode haver alteração da permeabilidade da membrana intestinal por longo período de tempo e a absorção de macromoléculas poderá desencadear quadro de hipersensibilidade alimentar, resultando em manifestações alérgicas(53). Esse quadro deve ser considerado, quando o indivíduo não responde adequadamente à dieta sem glúten e apresenta negatividade nos exames sorológicos para DC.

Deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção de macro e micronutrientes, como, por exemplo, deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e cálcio, devem ser diagnosticadas e tratadas.

O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases, na dependência do grau de seu acometimento. Por isso, deve-se verificar a intolerância temporária à lactose e sacarose, que se reverte com a normalização das vilosidades(54).





Há relatos de uma série de manifestações não malignas associadas à DC, como, por exemplo, osteoporose, esterilidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos(55). Entre as doenças malignas, são relatadas associações com o adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma e carcinoma de esôfago e faringe(56). O risco dessas manifestações está associado com a inobservância à dieta isenta de glúten e com o diagnóstico tardio, como nos sintomas neurológicos(57).

Portanto, justifica-se a prescrição de dieta totalmente isenta de glúten, por toda a vida a todos os indivíduos com DC, independentemente das manifestações clínicas. A adoção da dieta isenta de glúten deve ser rigorosa, pois transgressões sucessivas a ela poderão desencadear um estado de refratariedade ao tratamento(54).

A dieta imposta é restritiva, difícil e permanente, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família. Devido ao caráter familiar da desordem, aproximadamente 10% dos parentes dos celíacos podem apresentar a mesma doença(58).

Recomenda-se a adoção de cuidado multidisciplinar e multiprofissional aos indivíduos com DC, envolvendo, além de médicos, profissionais de nutrição, psicologia e serviço social(58,59).

8. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes. Facilita as ações de controle e avaliação, que incluem, entre outras, a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* pagos) e, como verificação do atendimento, os resultados do teste de detecção e o resultado da biópsia duodenal e as consultas de acompanhamento. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial, a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais, e o grau de satisfação dos pacientes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29-35.
6. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2517-24.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
8. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 354. England 1999. p. 647-8.
9. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(5):475-8.
10. Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In: Auricchio S, Visakorpi JK eds. *Common food intolerances I: Epidemiology of coeliac disease*. Dyn Nutr Res. Basel: Karger. 1993. p. 57-63.



11. Araya M, Mondragon A, Perez-Bravo F, Roessler JL, Alarcon T, Rios G, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(4):381-6.
12. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2785-90.
13. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):689-92.
14. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):1020-5.
15. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(1):43-9.
16. 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;38(7):747-50.
17. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damiao AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12(40):6546-50.
18. Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes Neto U. [Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day]. *Arq Gastroenterol.* 1999;36(4):244-57.
19. Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. [Celiac disease: clinical characteristics and methods used in the diagnosis of patients registered at the Brazilian Celiac Association]. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(2):131-8.
20. Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garcia-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(3):304-9.
21. Nunes CR, Medeiros EH, Leser P, Patricio FR, Wheba J. [Dosage of the antibody anti gliadin in first degree relatives of celiac patients]. *Arq Gastroenterol.* 1998;35(1):69-73.
22. Kotze LM, Utiyama SR, Nishihara RM, Zeni MP, de Sena MG, Amarante HM. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol.* 2001;38(2):94-103.
23. Laranjeira M. Prevalência de doença celíaca em parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca em São Paulo – Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 2005.
24. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(3):228-33.
25. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, Colugnati FA, Fagundes-Neto U. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet in Sao Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):571-6.
26. Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):129-40.
27. Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14(1):12-6.
28. Oliveira MC, Reis FJ, Chagas AJ, Brasileiro Filho G, Bahia M, Silva LD, et al. [Study of intestinal malabsorption diseases as cause of monosymptomatic short stature]. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74(3):213-6.
29. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109(5):833-8.
30. Mulder CJ, Tytgat GN, Groenland F, Pena AS. Combined coeliac disease and thyroid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(8):939-40.
31. Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children. A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child.* 1971;46(249):665-70.
32. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):278-82.
33. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):401-5.
34. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation.* 2002;105(22):2611-8.
35. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlstrom J, Anneren G, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):170-4; discussion 25-7.
36. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
37. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2759-61.



38. Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(7):567-74.
39. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci.* 2004;34(2):83-90.
40. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-28.
41. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19.
42. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888-94.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Nota Técnica de Revisão Rápida – Diagnóstico Sorológico da Doença Celíaca. Brasília, 2009. 6p. (mimeo) [Internet].
44. Kelly C. Diagnosis of celiac disease. UpToDate. 2014.
45. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992;102(1):330-54.
46. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
47. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459-63.
48. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch.* 2003;442(2):124-8.
49. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002;55(5):393-4.
50. Meewisse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970. p. 461-3.
51. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65(8):909-11.
52. Sdepanian VL, Scaletsky IC, Fagundes-Neto U, Batista de Moraes M. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):65-70.
53. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(1):7-20.
54. Beyer, P.L. Terapia clínica nutricional para distúrbios do trato gastrointestinal baixo. IN: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.. Krause alimentos, nutrição & dietoterapia: 10a ed. São Paulo, Roca, cap.31. p 643-670, 2002.
55. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:68-75.
56. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama.* 2002;287(11):1413-9.
57. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhaes FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(4):969-72.
58. Fragoso Arbelo, Trini; Díaz Lorenzo, Tamara; Pérez Ramos, Elvira; Milán Pavón, Rebeca; Luaces Fragoso, Ernesto. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca / Importance of psychosocial aspects in celiac disease. *Rev. cuba. med. gen. integr;*18(3), mayo-jun. 2002.
59. Santos, S.V.; Fagulha, T. Síndrome nefrótica e doença celíaca na infância: perspectiva da criança sobre a relação que os outros estabelecem com ela. *Psicologia, saúde e doenças – ano/vol II, nº 2, pags. 27-41, Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde, Lisboa, 2001.*

