

Doença Celíaca

Janaina Luz Narciso-Schiavon¹; Leonardo de Lucca Schiavon¹

1. Professor Associado de Gastroenterologia, Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina – Campus Prof. João David Ferreira Lima, Florianópolis, Santa Catarina.

RESUMO

A doença celíaca é uma doença autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Sua soroprevalência é de 1,3% na América do Sul. Esse artigo de revisão tem por objetivo apresentar o conhecimento atual sobre diagnóstico e tratamento da doença celíaca, com ênfase em seu acometimento hepático.

DOI: 10.32693/bcmufsc.v9i1.5787

Indexadores: Doença celíaca, revisão, diagnóstico clínico, terapêutica.

Autor para contato: Profa. Janaina Luz Narciso-Schiavon. Rua Maria Flora Pasewang S/N - Hospital Universitário 3º andar - Departamento de Clínica Médica - Trindade, Florianópolis 88040-900, Santa Catarina, Brasil. E-mail: janaina.narciso@uol.com.br

Introdução

A doença celíaca é uma doença autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos¹. A soroprevalência de doença celíaca é de 1,3% na América do Sul². Apesar de conhecida como uma doença que afeta primariamente o intestino delgado e se apresenta clinicamente com anemia, diarreia, fadiga, perda de peso, dor abdominal e/ou síndrome de má-absorção, atualmente a doença celíaca é considerada uma doença sistêmica, que pode se apresentar de várias formas, incluindo manifestações hepáticas, musculoesqueléticas, dermatológicas, neurológicas, endocrinológicas, renais, cardíacas, pulmonares e concomitância com outras doenças autoimunes e malignas³.

Apesar de tradicionalmente reconhecida em crianças e adultos jovens, o diagnóstico de doença celíaca na população idosa tem aumentado.

Estudos relatam que cerca de 25% dos pacientes celíacos são diagnosticados pela primeira vez na sétima década de vida no Canadá, Estados Unidos e Norte da Europa⁴.

Objetivo

O objetivo dessa revisão é abordar o quadro clínico, com ênfase no acometimento hepático, investigação diagnóstica e tratamento da doença celíaca.

Revisão

Definições

No quadro 1 são listadas as definições de Oslo de acordo com as apresentações clínicas da doença celíaca. Essas definições são mais bem compreendidas após a leitura do quadro clínico e diagnóstico da doença celíaca, adiante.

Quadro 1. Definições de Oslo de acordo com a apresentação clínica da doença celíaca

Definição	Características
Doença Celíaca Clássica	Se apresenta com sinais e sintomas de má-absorção: diarreia, esteatorreia, perda de peso ou retardo no crescimento. Pode ocorrer desnutrição ou síndrome de má-absorção (perda de peso, esteatorreia e edema por hipoalbuminemia). A apresentação clássica também engloba os casos de diarreia e anemia, ou perda de peso e anemia. Déficit no crescimento, dificuldade em ganhar peso, perda muscular, diarreia, hiporexia e distensão abdominal compõem o quadro clássico da infância. Pode ocorrer alteração no humor e letargia associados.
Doença celíaca não clássica	Ausência de sinais e sintomas de má-absorção. Pode ocorrer constipação e dor abdominal ou sintomas isolados (mas não má-absorção).

Doença celíaca subclínica	Era definida como doença celíaca silenciosa, em pacientes sem sintomas gastrintestinais mas com alterações laboratoriais como anemia, testes hepáticos alterados, osteoporose. Mas a definição de subclínicos se ampliou para as alterações que não são clinicamente detectáveis.
Doença celíaca sintomática	Inclui os sintomas gastrintestinais e extraintestinais relacionados a ingestão do glúten.
Doença celíaca refratária	Consiste na persistência ou recorrência de sinais ou sintomas disabsortivos (diarreia, dor abdominal, perda de peso, anemia e hipoalbuminemia) com atrofia vilositária apesar da dieta isenta em glúten por mais de doze meses.
Doença celíaca potencial	Pacientes com biópsia intestinal normal com risco aumentado de desenvolver doença celíaca devido a sorologia positiva.
Autoimunidade celíaca	Se refere ao aumento dos títulos de tTG ou EmA em duas ocasiões ou mais, e não se tem o resultado da biópsia intestinal. Se a biópsia for positiva então define-se o diagnóstico de doença celíaca. Se for negativa, então é denominada doença celíaca potencial. Se um paciente apresentar sorologia positiva em apenas uma ocasião, sugere-se chamar de pacientes com tTG positivo ou EmA positivo.

tTG: anticorpo anti-transglutaminase tecidual; EmA: anticorpo anti-endomísio.

Quadro clínico

A doença celíaca acomete principalmente o intestino delgado proximal, mas pode afetar todo o intestino delgado. Esse acometimento proximal do delgado frequentemente resulta em má absorção de ferro, ácido fólico, cálcio e vitaminas lipossolúveis, o que resulta em deficiência de ferro, folato e diminuição da densidade mineral óssea. Diarreia é o sintoma clássico da doença celíaca, e ocorre em função da progressão da doença para o delgado distal. Quando só o delgado proximal é envolvido, os pacientes habitualmente não

reclamam de diarreia, pois o delgado distal compensa a absorção dos produtos da digestão da gordura e dos carboidratos¹.

No entanto, o quadro clínico pode se apresentar de várias formas extraintestinais, incluindo manifestações hepáticas, musculoesqueléticas, neurológicas, endocrinológicas, renais, cardíacas, pulmonares e concomitância com outras doenças autoimunes e doenças malignas³ (Quadro 2). As manifestações hepáticas são detalhadas a seguir.

Quadro 2. Manifestações clínicas da doença celíaca

Manifestações intestinais	Síndrome de má-absorção: diarreia, esteatorreia, perda de peso ou retardo no crescimento; edema por hipoalbuminemia; anemia; perda muscular; hiporexia; distensão abdominal e até mesmo constipação.
Manifestações hepáticas	Alteração de aminotransferases, esteatose hepática, cirrose e hipertensão portal. Associação com doenças hepáticas autoimunes (colangite esclerosante primária, colangite biliar primária e hepatite autoimune).
Manifestações pancreáticas	Pancreatite aguda, pancreatite crônica, insuficiência pancreática exócrina e pancreatite aguda recorrente (talvez secundária a inflamação no duodeno/Oddi).
Manifestações orais	Úlceras aftosas e defeitos do esmalte dentário (podem ser a única manifestação clínica da doença celíaca).
Manifestações endocrinológicas	Doenças autoimunes da tireoide, diabetes tipo 1, insuficiência adrenal e doença de Addison, hipoparatiroidismo, hipopituitarismo ou doença hipofisária, insuficiência ovariana e endocrinopatias glandulares múltiplas.
Manifestações neurológicas	Ataxia glúten-induzida, neuropatia periférica, encefalopatia. São associações controversas: epilepsia, miopatia, mielopatia, esclerose múltipla, ataxia mioclônica, distúrbios do espectro do autismo, esquizofrenia, ansiedade, depressão, déficit de atenção, hiperatividade.
Manifestações cardiovasculares	Miocardite, alterações do fluxo sanguíneo e fibrilação atrial. O risco cardiovascular geral não parece estar elevado na doença celíaca.

Manifestações pulmonares	Os pulmões raramente estão envolvidos na doença celíaca, mas as manifestações pulmonares podem ser fatais. As condições pulmonares mais comuns observadas na doença celíaca são de natureza infecciosa. Pode ocorrer síndrome de Lane-Hamilton (hemossiderose pulmonar, dispneia e / ou hemoptise).
Manifestações cutâneas	Dermatite herpetiforme é uma manifestação extra-intestinal bem definida. Embora menos bem caracterizados que outros distúrbios da pele, pacientes com doença celíaca frequentemente relatam problemas de tegumento não específicos, incluindo pele seca, hematomas, unhas quebradiças e queda de cabelo, que respondem à melhora da nutrição. Doença celíaca pode ser investigada nos casos de psoríase grave ou refratária.

Manifestações hepáticas

O envolvimento hepático na doença celíaca, apesar de pouco conhecido, tem sido amplamente descrito⁶. Tem sido proposto que a manifestação hepática da doença celíaca é uma hepatite crônica inespecífica⁷, chamada por alguns autores de hepatite celíaca, cuja característica principal é a normalização das aminotransferases com dieta isenta de glúten^{8,9}. Na presença de inflamação intestinal, supõe-se que a doença hepática pode ser provocada por linfócitos gerados no intestino, que entram na circulação portal hepática e desencadeiam inflamação¹⁰. A doença celíaca pode cursar não somente com elevação assintomática das aminotransferases, mas também com cirrose hepática e hipertensão portal. Pode ser associada com doenças hepáticas autoimunes, tais como colangite esclerosante primária (CEP), colangite biliar primária (CBP) e hepatite autoimune. Existem particularidades que devem ser observadas para os pacientes com doença celíaca e portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Deve ser também investigada no contexto do transplante hepático⁶.

Elevação de aminotransferases

As causas mais comuns de elevação de aminotransferases são doença hepática alcoólica e gordurosa não alcoólica, lesão hepática induzida por drogas e hepatite crônica por vírus hepatotrópicos (especialmente B e C). Entre os pacientes com elevação crônica das aminotransferases sem causa definida, cerca de 3-4% apresentam doença celíaca comprovada por biópsia intestinal. Elevação das aminotransferases é descrita em 9%-40% dos pacientes com doença celíaca e reverte com a dieta isenta em glúten¹¹⁻¹⁵. Se não reverter, deve-se investigar má aderência à dieta isenta em glúten ou outra causa para a alteração dos testes hepáticos, como as descritas

acima, ou causas raras, como doença hepática autoimune, por exemplo. Mesmo quando os valores das aminotransferases séricas são normais antes do tratamento, seus níveis diminuem significativamente após o início de uma dieta isenta de glúten¹⁵.

Por essas razões, é recomendável uma triagem inicial para a função hepática anormal em pacientes recém-diagnosticados com doença celíaca e testes rotineiros de função hepática como parte do acompanhamento da doença celíaca¹⁶. A patogênese da lesão hepática relacionada à doença celíaca não é clara. Se a hepatite nesses casos se origina de autoanticorpos de reação cruzada (como na dermatite herpetiforme) ou se é iniciada por uma transferência de citocinas e outros mediadores inflamatórios do intestino delgado através da veia porta para o fígado, é desconhecido.

No intuito de melhor compreender a lesão hepática em indivíduos com doença celíaca observou-se aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com elevação de aminotransferases, quando comparados àqueles com níveis normais. Com o aumento da permeabilidade intestinal, poderia ocorrer aumento na absorção de toxinas ou antígenos para o sangue portal, e isso pode levar à lesão hepática observada nestes indivíduos¹⁷. Além disso, anticorpos anti-transglutaminase (tTG) podem ser encontrados não somente no intestino, mas também no fígado e em outros tecidos, o que torna possível um papel patológico da imunidade humoral (tTG) na lesão hepática observada em pessoas com doença celíaca¹⁸.

Esteatose hepática

A soroprevalência de doença celíaca entre indivíduos com esteatose hepática varia entre 2%-13%¹⁹⁻²³. Seu diagnóstico é mais frequente entre pacientes com índice de massa corporal inferior a 27kg/m^{2,23}.

Foi observada uma maior prevalência de esteatose hepática ao ultrassom em pacientes com doença celíaca e dieta isenta em glúten há mais de seis meses do que na população geral. Não se sabe se é em função da dieta substitutiva utilizada, ou da persistência de alterações no eixo intestino-fígado²⁴.

Os pacientes com esteatose hepática devem ser rastreados para a doença celíaca na ausência de fatores de risco metabólicos e uma vez que outras causas da doença do fígado tenham sido excluídas. Por outro lado, ainda não está bem definido se é necessário investigar esteatose hepática em todos os pacientes com doença celíaca, pois as alterações hepáticas podem ser resolvidas com a dieta isenta de glúten. No entanto, é imperativo investigar esteatose hepática quando os testes bioquímicos hepáticos persistem elevados apesar da dieta isenta de glúten.

Hipertensão portal

Na Índia, 10% dos pacientes com hipertensão portal idiopática apresentam doença celíaca comprovada por biópsia²⁵. Além disso, nesses casos, a presença de doença celíaca prediz sobrevida reduzida livre de transplante²⁶. Foi sugerido que a doença celíaca possa ser um gatilho para o desenvolvimento da hipertensão portal intra-hepática não cirrótica idiopática. Os dados atuais sugerem a necessidade de pesquisa de anticorpos para a doença celíaca em todos os pacientes com hipertensão portal inexplicável²⁵, apesar de não se saber se uma dieta sem glúten pode alterar a evolução da doença ou melhorar a sobrevida.

Cirrose hepática

A doença celíaca é pelo menos duas vezes mais comum em pacientes com cirrose hepática do que na população em geral²⁷. Casos de cirrose descompensada em indivíduos celíacos podem ser compensados após a introdução de uma dieta livre de glúten^{28,29}. Estes dados indicam que a doença celíaca deve ser pesquisada em pacientes cirróticos³⁰, especialmente naqueles com hipoalbuminemia e ascite^{27,28}, independente da etiologia da cirrose. É importante salientar que os resultados falso-positivos do tTG são mais comuns em indivíduos cirróticos³¹ e os títulos baixos devem ser interpretados com cautela.

Colangite biliar primária

A prevalência de CBP é de 3% em pacientes com doença celíaca e 6% dos pacientes com CBP têm doença celíaca³². Em áreas de baixa prevalência de doença celíaca, na ausência de suspeita clínica, o custo-benefício para o rastreio de todos os pacientes com CBP para a doença celíaca é controversa⁶. Além disso, a dieta sem glúten não melhora a bioquímica hepática em pacientes com CBP coexistente^{32,33}. Em estudos que evidenciaram melhora histológica com dieta sem glúten, os pacientes faziam uso de ursacol ou corticoide concomitante, o que prejudica a interpretação do achado^{34,35}.

Salienta-se que estas duas doenças podem exibir diversos aspectos clínicos comuns. Perda de peso, má absorção, esteatorreia, doença óssea e aumento da fosfatase alcalina são frequentes tanto na doença celíaca como na CBP³⁶⁻³⁸. De tal modo, a associação pode não ser facilmente reconhecida em estágios iniciais. Nesses casos, ou em regiões de alta prevalência, o rastreio da doença celíaca em pacientes com CBP é recomendável.

Hepatite autoimune

A doença celíaca é dez vezes mais comum em pacientes com HAI do que na população geral³⁹. Por outro lado, a prevalência de HAI em indivíduos com doença celíaca é de 1,6%⁴⁰. Com relação ao tratamento, indivíduos com HAI e doença celíaca, que fazem dieta sem glúten, respondem melhor à terapia imunossupressora e são menos propensos à recaída após a retirada dos imunossupressores, quando comparados com indivíduos com HAI não associada à doença celíaca^{41,42}. Por conseguinte, a investigação dos anticorpos para doença celíaca é recomendada de rotina em indivíduos com HAI.

Colangite esclerosante primária

Estudos de rastreamento de doença celíaca em indivíduos com CEP revelaram uma maior soroprevalência de doença celíaca nesse grupo, mas a histologia duodenal não foi avaliada⁴³⁻⁴⁵. O diagnóstico de doença celíaca em pacientes com CEP deve ser lembrado devido a possível coexistência das duas lesões⁴⁴, mas uma associação não foi definida. Não há evidência de melhora do quadro de CEP com dieta sem glúten em indivíduos celíacos⁴⁶. Portanto, a triagem ativa para detecção de anticorpos celíacos em pacientes com CEP não pode ser recomendada como rotina.

Hepatite B

A vacina contra o vírus da hepatite B em indivíduos com doença celíaca apresenta menor eficácia⁴⁷. Quando um indivíduo não responde a vacinação, deve-se investigar doença celíaca subjacente⁴⁷. Para indivíduos celíacos, devem ser adotadas estratégias de vacinação para assegurar proteção completa: doses mais elevadas de vacina e/ou de injeção adicional, a administração de doses de reforço da vacina contra o vírus da hepatite B por via intramuscular ou preferencialmente por via intradérmica⁴⁸⁻⁵³. Além disso, tem sido sugerido a administração de uma dose de reforço a cada 10 anos para todos os pacientes com doença celíaca, incluindo os respondedores a vacina, uma vez que tem sido demonstrado que os indivíduos portadores de doença celíaca estão predispostos a perder sua memória de anticorpos⁵³.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença celíaca ocorre na presença de autoanticorpos detectados no soro e alterações características na biopsia de intestino delgado¹.

Autoanticorpos

Desde a introdução dos anticorpos anti-gliadina (AGA), nos anos 80, os anticorpos tornaram-se meios importantes para diagnosticar doença celíaca. Os anticorpos comercialmente disponíveis no Brasil para diagnóstico de doença celíaca são os anticorpos imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG) AGA, antiendomíseo (EmA), tTG e anti-peptídeo de gliadina desamidada (DGP). Por ser uma doença de mucosas, os anticorpos IgA são preferencialmente investigados. No entanto, a prevalência de deficiência de IgA em pacientes com doença celíaca é 10 a 15 vezes maior do que na população em geral⁵⁴. Quanto são utilizados testes IgA em indivíduos com deficiência de IgA, os testes não são capazes de diagnosticar doença celíaca. Portanto, os níveis de IgA deverão ser testados em conjunto com os autoanticorpos e, aqueles indivíduos com deficiência de IgA deverão ser submetidos a um teste baseado em IgG^{16,55}. Essa abordagem é mais custo-eficaz do que solicitar os anticorpos IgA e IgG para todos os pacientes.

O glúten é um composto proteico encontrado no trigo que confere viscoelasticidade à massa e permite a coesão da farinha. Proteínas análogas secalina e hordeína também são encontradas em centeio e cevada, respectivamente. As prolaminas são frações proteicas solúveis em álcool, e a

prolamina do trigo é a gliadina⁵⁶. A pesquisa dos anticorpos contra a prolamina do glúten, AGA, não é mais recomendada para o diagnóstico de doença celíaca na população adulta devido aos seus baixos níveis de sensibilidade e especificidade¹⁸. No entanto, o AGA IgA pode ser utilizado em crianças menores de 18 meses, com alta sensibilidade³⁷.

O teste EmA é realizado por imunofluorescência indireta. A sensibilidade do EMA-IgA é geralmente relatada acima de 90% com uma especificidade de até 100%. Devido à associação específica de quase 100% com doença celíaca, o teste EmA geralmente tem sido usado como um teste confirmatório para tTG. No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes com doença celíaca permanecem negativos para EmA. Sugeriu-se que o teste seja menos sensível em pacientes com lesões mais leves do intestino delgado (Marsh 3A)⁵⁸. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde do Brasil sobre doença celíaca, o EmA apresenta pior relação custo/benefício e é uma técnica mais trabalhosa⁵⁹.

O tTG ELISA tem alta sensibilidade e baixa especificidade com valores preditivos positivos diagnósticos significativamente menores do que os para o ensaio EmA⁶⁰. Em algumas propostas de algoritmos diagnósticos, o tTG é recomendado como o único teste sorológico para a detecção de doença celíaca, e o EmA IgA pode ser utilizado como um teste de confirmação, no caso de positivo limítrofe (títulos baixos) ou resultados possivelmente falso-positivos de ensaios para tTG, que podem ocorrer em outras doenças autoimunes, ou na cirrose hepática^{59,61,62}. Em pacientes sem envolvimento gastrointestinal evidente, anticorpos séricos transglutaminase-2 (tTG2) podem estar ausentes. Tais pacientes normalmente têm anticorpos que reagem primariamente com uma isoenzima diferente da transglutaminase: tTG3 na dermatite herpetiforme e tTG6 em pacientes com doença neurológica^{63,64}.

Há mais de uma década, o anti-DGP foi introduzido como uma ferramenta de diagnóstico para a doença celíaca⁶⁵. Testes DGP demonstram alta especificidade (87,8%) e sensibilidade (94,1%). O teste tTG supera o teste DGP e continua sendo o teste sorológico preferido para o diagnóstico e/ou exclusão de doença celíaca⁶⁶. Nenhum marcador isoladamente é 100% eficaz em diagnosticar a doença celíaca. Parece que a combinação de testes tem melhor desempenho e é capaz de detectar perto de 100% de todos os casos. Em adultos, os

melhores testes únicos são IgA-tTG e os melhores testes de combinação são IgA-tTG + EmA, e IgG-DGP + IgA-tTG^{67,68}.

Endoscopia Digestiva Alta

A endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado tem sido fundamental para a confirmação do diagnóstico de doença celíaca. As características endoscópicas típicas incluem padrão em mosaico, atrofia duodenal e erosões, mas não configuram critérios diagnósticos⁶⁹. O achado de endoscopia digestiva alta normal não afasta o diagnóstico de doença celíaca. Ou seja, o duodeno distal, mesmo com aspecto normal, deve ser biopsiado com múltiplos fragmentos. Biópsias do bulbo devem ser incluídas, levando em consideração as glândulas de Brunner e outras variantes que possam atrapalhar a interpretação histológica^{1,62}.

Histologia

Os achados histológicos típicos são: atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais (IELs)⁶¹. Alterações histológicas relacionadas à doença são subdiagnosticadas em hospitais comunitários e laboratórios patológicos comerciais. Como a interpretação incorreta da biópsia pode causar subdiagnóstico de doença, devem ser utilizadas classificações específicas para análise histológica que encenam o grau de lesão patológica e podem permitir a padronização relato de resultados⁷⁰.

Teste genético

A pesquisa do perfil genético HLA DQ2 e/ou DQ8 é recomendada em pacientes com sorologia tTG positiva e EmA negativa a fim de identificar resultados tTG falso positivos ou quando há desacordo entre resultados sorológicos e histológicos, para afastar diagnóstico de doença celíaca nos HLA-negativos⁶².

Um subgrupo de doença celíaca é considerado “potencial” porque eles têm uma mucosa normal do intestino delgado, mas sorologia positiva para CD, juntamente com positividade para HLA DQ2 e/ou DQ8⁶¹.

Tratamento

A importância do diagnóstico da doença celíaca se dá na medida em que em pacientes com doença celíaca sintomática, introduzir dieta sem

glúten pode levar a melhora significativa dos sintomas, normalizar testes bioquímicos e melhorar a qualidade de vida. O tratamento ao longo da vida também reduz o risco de malignidade, autoimunidade e outras complicações^{61,62,71,72}. Preocupações permanecem sobre as consequências a longo prazo em pacientes com doença celíaca assintomática doença, e se a manutenção de uma dieta sem glúten ao longo da vida é necessária para todos os pacientes com doença celíaca potencial.

Casos de doença celíaca não diagnosticada são mais propensos a desenvolver osteoporose, dermatite herpetiforme, fadiga crônica, tireoidite, doenças autoimunes, e ter um familiar diagnosticado com doença celíaca^{61,62}.

O tratamento recomendado para doença celíaca é a dieta sem glúten. Este é seguro e eficaz na maior parte dos doentes, embora requeira considerável modificação de hábitos alimentares tradicionais^{61,62}.

Contudo, há raros casos em que a dieta sem glúten não acarreta melhorias consideráveis no quadro clínico. Por estas razões, e pela dificuldade de se aderir à dieta por toda a vida, têm sido pesquisadas alternativas que complementem ou possam, no futuro, substituir a evicção de glúten: a diminuição da exposição ao glúten, modificação da permeabilidade intestinal, modulação do sistema imune e até mesmo vacina^{61,62,73}.

A doença celíaca considerada refratária consiste na persistência ou recorrência de sinais ou sintomas disabsortivos (diarreia, dor abdominal, perda de peso, anemia e hipoalbuminemia) com atrofia vilositária apesar da dieta isenta em glúten por mais de doze meses, na ausência de outras causas para atrofia de vilosidades ou complicações neoplásicas. O diagnóstico de doença celíaca refratária habitualmente ocorre quando os anticorpos EmA e tTG já estão negativos. Mas se estiverem positivos não afasta o diagnóstico de refratariedade, muito embora se levante a suspeita de má aderência à dieta⁷⁴. Na suspeita de refratariedade deve ser feita uma entrevista focada no recordatório alimentar para certificar-se da aderência à dieta sem glúten. Nem todos os pacientes que não respondem à dieta são classificados como refratários, e para estes casos em que a resposta não é ideal existe a necessidade de busca por novos tratamentos.

Referências

1. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2021;160(1):63-75.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):823-36.e2.
3. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):3.
4. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A Narrative Review. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016;9:41-9.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52.
6. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 776-91.
7. Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2347-52.
8. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 167-76.
9. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* 2008;99(6):595-604.
10. Hoffmannová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients* 2018;10(7):892.
11. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Pigozzi MG, Ricci C, Lanzarotto F, Villanacci V, Lanzini A. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):804-10.e2.
12. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-6.
13. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, Villanacci V, Fanini L, Baldini V, Bassotti G. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int* 2013; 33: 1128-31.
14. Alavi Moghaddam M, Rostami Nejad M, Shalmani HM, Rostami K, Nazemalhosseini Mojarad E, Aldulaimi D, Zali MR. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. *Int J Prev Med* 2013; 4: 700-4.
15. Hatanaka SA, Silva NO, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL. The effect of a gluten-free diet on alanine aminotransferase (ALT) in celiac patients. *Rev Colomb Gastroenterol* 2015; 30: 412-8.
16. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656-76
17. Villavicencio Kim J, Wu GY. Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9(1):116-24.
18. Caja S, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cell Mol Immunol* 2011;8(2):103-9.
19. Grieco A, Miele L, Pignatelli G, Pompili M, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Is coeliac disease a confounding factor in the diagnosis of NASH? *Gut* 2001;49:596.
20. Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:2347-52.
21. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Farè M, Fracanzani AL, et al. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2004;36(5):333-6.
22. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbara F et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver test: is it always celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2472-7.
23. Rahimi AR, Daryani NE, Ghofrani H, Taher M, Pashaei MR, Abdollahzade S, et al. The prevalence of celiac disease among patients with non-alcoholic fatty liver disease in Iran. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(3):300-4.
24. Tovoli F, Negrini G, Fari R, Guidetti E, Faggiano C, Napoli L, et al. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: beyond traditional metabolic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(5):538-46.
25. Maiwall R, Goel A, Pulimood AB, Babji S, Sophia J, Prasad C, Balasubramanian KA, Ramakrishna B, Kurian S, Fletcher GJ, Abraham P, Kang G, Ramakrishna BS, Elias E, Eapen CE. Investigation into celiac disease in Indian patients with portal hypertension. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 517-23.
26. Eapen CE, Nightingale P, Hubscher SG, Lane PJ, Plant T, Velissaris D, Elias E. Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: associated gut diseases and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 227-35.
27. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, Lopez R, Bennett AE, Barnes DS, Carey WD. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol* 2014; 61: 558-63.
28. Ratziu V, Nourani M, Poynard T. Discussion on celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 123: 2158-2159.
29. Roumeliotis N, Hosking M, Guttman O. Celiac disease and cardiomyopathy in an adolescent with occult cirrhosis. *Paediatr Child Health* 2012; 17: 437-9.
30. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Celiac disease screening in patients with cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2023; 29(2): 410-412.
31. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method dependent. *Clin Chim Acta* 2005;356(1-2):102-9.
32. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120-2.
33. Olsson R, Kagevi I, Rydberg L. On the concurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 625-8.
34. Abenavoli L, Arena V, Giancotti F, Vecchio FM, Abenavoli S. Celiac disease, primary biliary cirrhosis and

- helicobacter pylori infection: one link for three diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 1261-5.
35. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3196-8.
36. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet* 1978; 1: 230-3
37. DiBaise JK, Paustian FF. Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2226-30.
38. Freeman HJ. Hepatobiliary tract and pancreatic disorders in celiac disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 77-81.
39. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ, Bouma G. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1104-7.
40. Di Biase AR, Colecchia A, Scaiola E, Berri R, Viola L, Vestito A, Balli F, Festi D. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease - a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 253-60.
41. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 671-4.
42. Colecchia A, Di Biase AR, Scaiola E, Festi D. Coeliac disease and autoimmune hepatitis: Gluten-free diet can influence liver disease outcome. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 247.
43. Macmathuma P, Farrant M, Kelleher D, Hourihane DOB, Donaldson P, Lombard M, Westaby D, G. WD, R. W. Is gluten enteropathy common in chronic liver disease? *Gastroenterology* 1992; 102: A845.
44. Schrupf E. Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: fact or fancy? *Hepatology* 1989; 10: 1020-1.
45. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int* 2008; 28: 467-76.
46. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, LaRusso NF, Baldus WP. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988; 109: 713-7.
47. Ahishali E, Boztas G, Akyuz F, Ibrism D, Poturoglu S, Pinarbasi B, Ozdil S, Mungan Z. Response to hepatitis B vaccination in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53(8):2156-9.
48. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitány A, Kovács JB, Balogh M et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2008; 121(6):e1570-6.
49. Rouseff T, Claeys T, Vande Vijver E, Moes N, Vande Velde S, Schelstraete P et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease : a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2019; 82(1):27-30.
50. Leonardi S, Praticò AD, Lionetti E, Spina M, Vitaliti G, Rosa ML. Intramuscular vs intradermal route for hepatitis B booster vaccine in celiac children. *World J Gastroenterol* 2012; 18(40): 5729-33.
51. Sangfelt P, Uhnoo I, Reichard O, Weiland O. A low-dose intradermal hepatitis B vaccine programme in health-care workers and students is highly effective and cost saving: a retrospective follow-up survey in the clinical setting. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 465-72.
52. Zingone F, Morisco F, Zanetti A, Romanò L, Portella G, Capone P, Andreozzi P, Tortora R, Ciacci C. Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents. *Vaccine* 2011; 29(5):1005-8.
53. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, Leonardi S. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013; 19(6):838-45.
54. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis?. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(6):1295-1300.
55. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem* 2008; 54:1203-9.
56. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients* 2016; 8(10):644.
57. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, Stenlund H, Hernell O, Ivarsson A. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(4):428-35.
58. Adriaanse M, Lefler D, A: Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015; 33:236-43.
59. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença Celíaca. Portaria SAS/MS nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Disponível em sítio da internet <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/doenca-celiaca-pcdt.pdf/view acessado em 02/01/2023>.
60. Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G, Notarbartolo A. Valore predittivo dei test sierologici nella diagnosi di malattia celiaca [Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease]. *Ann Ital Med Int* 2002; 17(2):102-7.
61. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(5):583-613.
62. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019; 156(4):885-9.
63. Sárdy, M.; Kárpáti, S.; Merkl, B.; Paulsson, M.; Smyth, N. Epidermal transglutaminase (TGase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747-57.
64. Hadjivassiliou, M.; Aeschlimann, P.; Strigun, A.; Sanders, D.S.; Woodroffe, N.; Aeschlimann, D. Autoantibodies in gluten ataxia recognise a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008, 64: 332-43.
65. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuel E, Niveloni S, Cabanne A, Kogan Z, Gómez JC, Mauriño E, Bai JC. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1112-7.
66. 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;31(1):73-81.

67. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, Tovoli F, Grasso V, Muratori P, Pappas G, De Giorgio R. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 186-190.

68. Lerner A. Serological Diagnosis of Celiac Disease - Moving Beyond the Tip of the Iceberg. *Int J Celiac Disease* 2014; 2: 64-66.

69. Balaban DV, Popp A, Vasilescu F, Haidautu D, Purcarea RM, Jinga M. Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease. *J Med Life* 2015;8(4):452-7.

70. Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, Green PH, Bhagat G. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings:

impact on the diagnosis of coeliac disease. *J Clin Pathol* 2012;65(3):242-7.

71. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.

72. Nachman F, del Campo MP, Gonzalez A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010;42:685-91.

73. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;8(3):335-45.

74. Hujoel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(4):18.



Família de jacarés de papo amarelo (Caiman latirostris) ao sol, em ilha no Rio do Meio, localizado entre o Centro de Ciências da Saúde e o Hospital Universitário, em junho de 2023.