

Doença celíaca

Coeliac disease

Lorete Maria da Silva Kotze

Professora Adjunta de Gastroenterologia da Universidade Federal do Paraná. International Member of the American College of Gastroenterology. Doutora em Gastroenterologia Clínica pela Unifesp-EPM. Membro Titular da Academia Paranaense de Medicina

CONCEITOS

Glúten é uma substância albuminóide, insolúvel em água, que, junto com o amido e outros compostos, se encontra na farinha de trigo, centeio, cevada e aveia. Constitui, portanto, a massa coesiva que permanece quando a pasta de farinha dos cereais é lavada para se removerem os grânulos de amido. A doença por sensibilidade ao glúten pode ser definida como um estado de resposta imunológica, tanto celular como humoral, ao glúten dos cereais citados. A intolerância ao glúten é permanente. A interação entre o sistema imunológico e o glúten pode se expressar em diferentes níveis: enteropatia ou lesão intestinal (doença celíaca), dano na pele (dermatite herpetiforme), na mucosa oral (estomatite aftosa de repetição), nas articulações (algumas artrites) ou nos rins (nefropatia por IgA).³⁷ A doença celíaca (DC) é a forma mais freqüente de apresentação. É também conhecida como espru celíaco, espru não-tropical, enteropatia glúten-induzida, enteropatia glúten-sensível, esteatorréia idiopática ou espru idiopático.⁷

EPIDEMIOLOGIA

Pensava-se que a DC era uma condição rara, mas atualmente pode ser considerada de distribuição mundial!

- A DC é comum em todo o mundo, afetando cerca de 1:100 ou 1:300 pessoas.¹⁵
- A proporção entre o sexo feminino e o masculino é de 2:1.³⁶
- A DC freqüentemente ocorre sem sintomas gastrointestinais.
- Em regiões geográficas onde se fizeram estudos epidemiológicos não houve diferença entre pacientes sintomáticos e os "grupos de risco".
- A DC tem características de um iceberg: há mais casos não-diagnosticados (abaixo da linha da água) do que os diagnosticados (acima da linha da água);⁸ Os riscos são maiores em familiares: em estudos brasileiros,

13,7% nos de primeiro grau e 6,35% nos de segundo grau. Tais dados reforçam a importância do rastreamento em todos os familiares dos celíacos, enfatizando a indicação de biópsia intestinal nos positivos, mesmo na ausência de sintomatologia clínica.³⁸

- Os riscos são maiores em pessoas com diabetes melito e outras doenças auto-imunes, como tireoidopatias;³⁹ com síndrome de Down;⁴⁷ e em outras associações.
- A fertilidade pode estar afetada em subgrupos de pacientes; abortos de repetição e curso desfavorável de gravidez ocorrem em pacientes não diagnosticadas como celíacas, principalmente nas que tinham sintomatologia prévia;³⁶ quadro clínico grave pode surgir durante a gravidez ou puerpério em cerca de 17% das mulheres.

PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

Prevalência é o número de casos presentes em determinada população em determinado tempo. Em relação à DC é semelhante em diferentes regiões do mundo. Já a incidência, número de casos novos encontrados num período específico em determinada população, parece estar aumentando local e globalmente. Tal aumento pode ser explicado pela determinação de anticorpos no sangue periférico⁴⁵ e pela facilidade das biópsias através de exames endoscópicos nos pacientes positivos ou com alterações macroscópicas detectadas durante a endoscopia.^{14,64}

No Brasil, em doadores de sangue, Gandolfi et al¹⁷ assinalaram 1/681, em Brasília, usando anticorpos anti-endomísio IgA (EmA IgA); em Curitiba, com EmA IgA e antitransglutaminase (anti-tTG) Nishihara et al.⁴⁶ encontraram 1/1.000; em Ribeirão Preto, Melo et al.⁴⁴ detectaram 1/375 com anti-tTG e EmA.

O que se pode concluir dos dados aqui apresentados é que a DC é um problema de Saúde Pública, mundial, e que necessita de atenção pelas autoridades competentes, com programas de rastreamento como se faz para fenilcetonúria e outros defeitos metabólicos.⁴⁵

ETIOPATOGENIA

Fatores Genéticos

Segundo King e Ciclitira,²¹ a DC é fortemente hereditária, oligogênica, mas geneticamente complexa:

- A doença é familiar, mesmo que os sintomas sejam mínimos ou inexistentes.
- Há cerca de 70% de concordância em gêmeos homozigóticos.
- É infrequente em determinados grupos étnicos (orientais e negros).
- Em mais de 90%, a presença de HLA DQ2 associada a DR3 ou DR7/DR5. Os poucos doentes que não têm este HLA são principalmente DR4-DQ8.⁵⁷ A via alternativa do complemento: BF SF marcador de suscetibilidade à DC, enquanto BF S seria fator de proteção entre famílias de celíacos.⁶² A tipagem HLA serve de marcador genético e é dado importante em situações especiais e para detectar familiares de alto risco para DC, porém não é determinação de rotina.²³

Os linfócitos intra-epiteliais (LIE), células T que se localizam por fora da membrana basal, entre as células epiteliais, com receptores gama/delta, estão significativamente elevados na DC, mesmo após dieta sem glúten.^{25,41}

Fatores Ambientais

Cereais são uma espécie de erva ou grama (*Gramineae*) que são cultivados pelos seus grãos. São classificados em 4 grupos:⁵⁶ o trigo, o centeio e a cevada pertencem à mesma tribo, enquanto a aveia faz parte da tribo vizinha: estes são os únicos cereais com grãos tóxicos conhecidos. Por outro lado, o arroz e o milho não são perigosos. Quando as proteínas dos cereais são solúveis em álcool são denominadas *prolaminas*; e as insolúveis, *glutelinas*. As prolaminas do trigo são gliadinas; do centeio, secalinas; da cevada, hordeínas e da aveia, aveninas. As gliadinas – e destas as alfa-gliadinas – seriam tóxicas para os celíacos.

Fatores Imunológicos

Os fatores imunológicos (Figura 1) estão sendo cada vez mais conhecidos na DC.⁶¹ Ferguson e Murray¹⁶ salientaram a importância do aumento do número de linfócitos intra-epiteliais (LIE) na mucosa de celíacos, tanto em atividade como em remissão, como já assinalado. Posteriormente, se verificou tratarem-se de linfócitos T com receptores gama/delta, considerados como marcadores precoces da DC.⁶ Tal fato permite identificar formas latentes de DC, tanto em indivíduos com arquitetura mucosa preservada e presença de anticorpos positivos, como em familiares de

celíacos. Em pacientes com outras expressões de sensibilidade ao glúten, tais como dermatite herpetiforme, aftas recorrentes e artralguas, a presença de tais células aponta para o correto diagnóstico.

Na lâmina própria da mucosa do intestino delgado encontram-se células T CD4+ glúten-específicas que reconheceriam os peptídeos derivados do glúten, linfócitos da classe HLA, principalmente DQ2. As células T secretam várias interleucinas e fator de necrose tumoral, com papel no desenvolvimento das lesões.

Atualmente considera-se que a DC esteja associada a uma resposta auto-imune altamente específica ao endomísio, estrutura da matriz extracelular. O antígeno endomísial foi recentemente identificado como transglutaminase tecidual (tTG). A gliadina da dieta atravessa a barreira epitelial intestinal e é exposta a tTG. Esta enzima é secretada em pequenas quantidades principalmente por células mononucleares, fibroblastos e células endoteliais que residem na matriz subepitelial do intestino. Ambos, o influxo de gliadina e a liberação da tTG, aumentam durante infecção viral ou bacteriana, conhecidamente deflagradoras de DC clinicamente silenciosa. Os peptídeos derivados da gliadina, das variantes da gliadina desaminada pela tTG ou complexos gliadina-tTG são então levados às células apresentadoras de antígenos (APC) que carregam o gene HLA-DQ2. As células CD4+ que reconhecem estes peptídeos através de seus receptores complementares (TCR) tornam possível uma resposta Th1 ou Th2, com secreção de citocinas.⁵⁴

Citocinas Th1 (primariamente fator de necrose tumoral alfa) induzem os fibroblastos intestinais a liberarem metaloproteínas da matriz (proteoglicans MMP-3). Em adição, MMP-3 podem superativar MMP-1.

A resposta Th2 promove a maturação de células B e

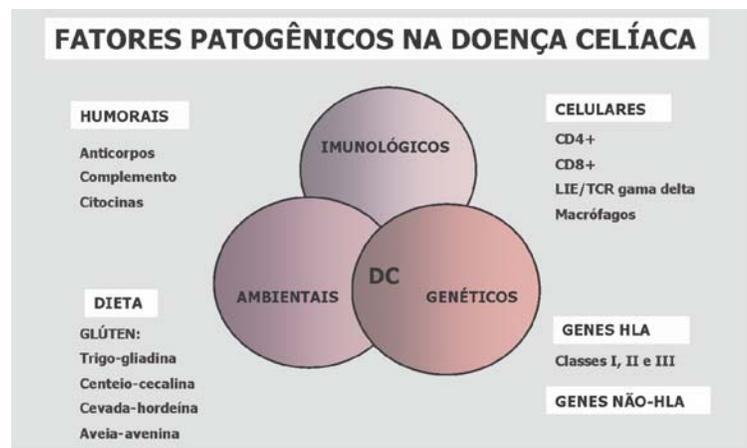


Fig. 1 – Fatores patogênicos na doença celíaca. AGA IgA e IgG= anticorpo antigliadina da classe IgA e IgG; ARA IgA= anticorpo anti-reticulina da classe IgA; EmA IgA= anticorpo antiendomísio da classe IgA; tTG= anticorpo antitransglutaminase tecidual da classe IgA; LIE= linfócito intra-epitelial; TCR= receptor de célula T.

expansão das células plasmáticas que produzem anticorpos IgA contra gliadina, tTG e ligação cruzada de complexos gliadina-tTG. Estas células B podem ser preferencialmente estimuladas, porque também podem apresentar antígenos como peptídios de gliadina desaminada às células T específicas da DC.

Auto-anticorpos à tTG podem ter papel na patogênese da DC. A tTG, como as plasminas, é necessária para a ativação do fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Recentemente demonstrou-se, *in vitro*, que este fator é necessário para a diferenciação do epitélio intestinal, bem como para a reparação às injúrias da mucosa. Experiência *in vitro* mostram que os auto-anticorpos anti-tTG bloqueiam a diferenciação epitelial da mucosa celíaca, explicando a falta de diferenciação no epitélio das vilosidades nesta afecção.⁵³

FISIOPATOLOGIA

A DC compromete o intestino delgado proximal, afetando os locais nobres da absorção. O comprimento do intestino lesado na DC varia de paciente a paciente, correlacionando-se com a gravidade dos sintomas clínicos. Quanto mais grave a lesão e maior o segmento atingido, mais intensa será a má absorção e mais doente o indivíduo. Entretanto há pacientes celíacos com alterações discretas no intestino proximal: somente rigorosa análise dará o diagnóstico nestes casos.

A diarreia na DC resulta de:⁷

- Grande volume apresentado aos cólons;
- Aumento de gordura nos cólons, que passa a ácidos graxos por ação bacteriana, tendo efeito catártico;
- Aumento da secreção de água e eletrólitos, aumentando mais o volume na luz intestinal;
- Diminuição da liberação de hormônios digestivos, da enteroquinase e das secreções pancreáticas;
- Redução na circulação entero-hepática de sais biliares, se houver lesão no íleo terminal, também com efeito catártico.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico na DC varia muito, dependendo da gravidade e extensão das lesões, bem como da idade do paciente.⁶⁶ Pode-se encontrar desde sinais e sintomas de má absorção de apenas um nutriente (anemia, por exemplo); ou pandisabsorção, com repercussões graves à nutrição do indivíduo e ameaça à sua vida. Considerar que em países familiarizados com a DC a apresentação clássica com má absorção grave e caquexia, descrita nos livros textos, está cada vez mais rara. Os gastroenterologistas devem lembrar deste diagnóstico ao atenderem pacientes com dispepsia e/ou síndrome

do intestino irritável; ou os especialistas em outras doenças auto-imunes.⁴⁵

A DC pode ser diagnosticada em qualquer época da vida e se desenvolve em ciclos:

- Pode surgir no lactente, relacionando-se com a época do desmame e/ou introdução de cereais na alimentação.
- Se persistir sem tratamento pode regredir parcialmente na adolescência; não é comum apresentar-se pela primeira vez nesta fase, a não ser que haja fator desencadeante.
- Pode aparecer ou reaparecer na idade adulta, geralmente na terceira ou na quarta década, principalmente durante gestações.
- Surgir na idade adulta ou geriátrica desencadeada ou não por algum fator, como cirurgias, infecções etc.

Segundo o *WGO-OMGE practice guideline*⁶⁶

Adultos: sintomas gastrintestinais

- Diarreia crônica (mais comum)
- Perda de peso
- Anemia
- Distensão abdominal
- Cansaço e mal-estar

Crianças: sintomas gastrointestinais

- Falha de crescimento, perda de peso, baixa estatura
- Vômitos
- Diarreia
- Dor abdominal recorrente
- Perda muscular
- Intestino irritável
- Hipoproteinemia
- Irritabilidade e tristeza

Adultos e crianças: sintomas não-gastrintestinais

- Deficiência de ferro / anemia
- Deficiência de ácido fólico
- Neuropatia periférica
- Redução da densidade óssea
- Dermatite herpetiforme
- Problemas gineco-obstétricos

Considerar DC quando houver

- Deficiência inexplicável de ferro, ácido fólico ou B12
- Redução nos níveis de albumina sérica
- Hipertransaminasemia inexplicada
- Osteoporose e osteomalacia
- *Rashes* cutâneos

Por que é difícil diagnosticar DC?

- Diagnóstico alternativo (frequentemente síndrome do intestino irritável)

- A DC pode ser oligossintomática ou assintomática
- A DC pode ter períodos de latência
- Médicos desconhecem a afecção ou há alguns mitos

Como os sintomas, os sinais encontrados variam de caso a caso, não sendo específicos de DC. Quando a lesão é discreta e limitada ao intestino delgado proximal, o exame físico pode ser normal ou refletir discreta anemia. Já nos casos graves, evidencia-se grave desnutrição.²⁶

No exame do paciente celíaco podem ser observados: hipotensão; emaciação, diminuição da massa muscular e do pâncreo adiposo; unhas em vidro de relógio; pele seca e turgor diminuído; edema de extremidades; pigmentação de pele; equimoses; palidez de pele e mucosas; queilite e glossite, língua despilada; abdômen protuberante e timpânico, com alças palpáveis; raramente hepatoesplenomegalia ou ascite; sinais de neuropatia periférica com alterações de sensibilidade; sinais de Chvostek ou Trousseau etc. Os achados vão depender do nutriente comprometido.

O modo de apresentação da DC difere com a idade: mais exuberante na criança e mais discreta no adulto. Raramente se apresenta por complicação, como perfuração ou linfoma.

- *Forma clássica*: decorrente da má absorção de nutrientes, com quadro de diarreia crônica e desnutrição; encontrada tanto em crianças como em adultos. Na criança, a distensão abdominal e a intensa redução de massa glútea são dados que chamam a atenção.

- *Forma não-clássica*: também denominada forma atípica, que pode ser de dois tipos. O atípico digestivo, com sintomas digestivos mais discretos ou com constipação intestinal, e o atípico extradigestivo, com sintomas tais como baixa estatura, anemia, tetania etc.

- *Forma latente*: em indivíduos com biópsia intestinal normal frente ao consumo habitual de glúten e que, anterior ou posteriormente, desenvolvem atrofia parcial ou total de vilosidades, retornando novamente ao normal após isenção do glúten da dieta.

- *Forma assintomática*: ocorre entre familiares de celíacos com anticorpos positivos no soro, com alterações histológicas mais ou menos graves, mas número aumentado de LIE, revertendo com dieta isenta de glúten.

Anteriormente, a DC era considerada rara no idoso, mas com o aumento da longevidade chega a 27% dos casos, embora com grande intervalo entre os sintomas e o correto diagnóstico.

Transição clínica

Muitos pacientes diagnosticados como celíacos na infância não recebem orientação médica ou supervisão alimentar após transição para a idade adulta. Cerca de 1/

3 não obedece a dieta. O principal motivo para os que aderem à dieta é evitar sintomas, mais do que o medo de complicações. A prevalência dos distúrbios preveníveis e tratáveis nos adultos jovens mostra a falha nos serviços de saúde após a transição da faixa pediátrica para os atendimentos para adultos⁴⁸.

Como se deduz, a DC pode cursar com qualquer sintoma ou sinal, tornando muitas vezes difícil o diagnóstico.⁶³ Também deve-se considerar a ocorrência de doenças associadas.

Doenças associadas

Numerosas condições têm sido relatadas com DC, tanto em crianças como em adultos. Geralmente são afecções com envolvimento de mecanismos auto-ímmunes e/ou ligadas a antígenos do sistema HLA. O quadro clínico pode ser um mosaico entre os sintomas e sinais da DC e da entidade associada. O diagnóstico de ambas será feito conforme a natureza da co-morbidade. Por ordem alfabética:

- acidose tubular renal
- alveolite fibrosante
- artrite reumatóide
- asma e atopia
- câncer do intestino delgado
- câncer do esôfago e da faringe
- cirrose biliar primária
- coarctação da aorta
- deficiência de Ig A
- *diabetes mellitus*
- doença de Addison
- doenças da tireóide
- epilepsia com calcificações cerebrais
- fibrose cística
- hemossiderose pulmonar
- * alergia alimentar
- linfoma
- lúpus eritematoso disseminado
- pancreatite crônica
- poliomiosite
- psoríase
- síndrome de Down
- * síndrome do intestino irritável
- síndrome de Sjögren

Complicações da DC

- Anemia: devida a deficiência de ferro e/ou ácido fólico.
- Osteomalacia, osteoporose: por hipocalcemia.
- Jejunitis ulcerativa: rara, manifestação precoce de malignidade?
 - Linfoma do intestino delgado: de células T ou, mais raramente, de células B.

- Carcinomas, mais do esôfago.
- Perfuração.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é feito com base nos sintomas e sinais.²⁶

Os exames laboratoriais de rotina devem ser solicitados de acordo com o que apresenta o doente e como critério para as reposições no tratamento inicial. A determinação do tempo de atividade de protrombina (TAP) ou demais exames de estudo de coagulação podem ser realizados antes da biópsia, quando pertinente.²⁷

A determinação sorológica de anticorpos compreende testes não-invasivos que devem ser feitos após determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas, pois cerca de 12% dos celíacos apresentam também deficiência de IgA e poderão apresentar resultados falso-negativos. Nestes casos, haverá necessidade de se realizar testes com IgG G.¹⁰

Anticorpos anti gliadina

Os anticorpos anti gliadina (AGA) são determinados por ensaio imunoenzimático (ELISA). Cada laboratório fornece seus valores de referência. Embora estes testes demonstrem moderada sensibilidade e especificidade, sendo os IgA superiores, seu valor preditivo na população geral é relativamente pobre. Testes AGA não são mais rotineiramente recomendados, pois podem ser identificados em indivíduos normais, em doenças auto-imunes, alergia alimentar, infecções e parasitoses intestinais.⁵⁸

O consenso atual é de que anticorpos AGA são mais indicados apenas para crianças até 2 anos de idade.

Níveis normais não excluem DC!

Anticorpos anti endomísio (mais alta acurácia diagnóstica)

Anticorpos anti endomísio são anticorpos da classe Ig A (EmA IgA) diretos contra a camada linear da musculatura lisa dos primatas e correlacionam-se positivamente com a gravidade da lesão mucosa. Adsorvem-se no componente amorfo adjacente a fibrilas finas de colágeno no tecido conectivo endomísial. Estas fibrilas conectam células musculares lisas, feixes de músculo liso e tecido elástico vizinhos.

São detectados por imunofluorescência indireta em esôfago de macaco ou cordão umbilical humano.⁶⁵ A autora recomenda este último substrato por ser comumente disponível; rico em fibrilas de reticulina; endomísio em torno das fibrilas musculares lisas na parede da veia e das duas artérias; não contém IgA, evitando o problema de reação imunológica cruzada. O resultado é fornecido como negativo ou positivo, e o título definido como a

mais alta diluição com imunofluorescência presente.

O EmA IgA constitui-se num poderoso exame específico para DC³⁰ é útil não só na detecção de DC ativa como na sua forma silenciosa ou potencial. Kotze *et al*⁶² encontraram 100% de sensibilidade e 99,3% de especificidade em celíacos brasileiros. É excelente para diagnóstico, monitoração da dieta, rastreamento de familiares de celíacos³⁸ e detecção de DC como co-morbidade em outras doenças auto-imunes.

Anticorpos antitransglutaminase

Recentemente foram descritos anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), detectados por Elisa.¹³ A tTG interfere na matriz extracelular e nos mecanismos de reparação tecidual, atuando a gliadina do trigo, na DC, como substrato para estas reações. *Em tecidos lesados, não só na DC, os níveis de tTG aumentam.*

A tTG pode ser o principal, senão o único, auto-antígeno endomísial-alvo, reconhecendo gliadinas ricas em glutamina como um de seus substratos. Cada laboratório fornece os valores considerados normais ou alterados, dependendo do kit comercial utilizado.⁴⁰ A desvantagem é que pode dar níveis considerados positivos em outras doenças sistêmicas ou gastrintestinais.

A determinação de tTG, seja com tTG purificada de porco da Índia ou com antígenos recombinantes humanos, pode ser uma alternativa, principalmente quando não se dispõe de EmA. Utiyama *et al*,⁶⁰ em estudo brasileiro, demonstraram que o EmA e a anti-tTG se correlacionam bem, mas nos pacientes com baixos níveis de anticorpos o EmA é superior.³⁵

Teste celíaco BIOCARD™

O teste celíaco BIOCARD™ é um teste rápido, simples, domiciliar e imunocromatográfico para a detecção qualitativa de anticorpos anti-tTG a partir de amostra de sangue da polpa digital. Está sendo lançado no mercado mundial.

Em conclusão, os testes sorológicos são úteis:

- Para detecção de todas as formas de DC, seja em crianças, adultos ou familiares de celíacos; e também para esclarecimento de formas monossintomáticas.

- Na monitoração do tratamento, pois, após 3 meses de dieta sem glúten, os anticorpos devem diminuir mas só vão negativar após 12 a 24 meses, variando de indivíduo a indivíduo. Sua elevação significa não-aderência à dieta, que deve ser revista.

- Nos pacientes com dúvida diagnóstica em que é feita a provocação com glúten (crianças até 2 anos de idade), os anticorpos se elevam, podendo-se até dispensar novas biópsias.

- Para rastreamento na população geral.

- No rastreamento em grupos de risco: familiares e portadores de afecções autoimunes.

É óbvio que a realização simultânea de vários testes sempre será o ideal para rastreamento dos casos que deverão ser submetidos à biópsia intestinal.³⁵

Correlação entre os testes sorológicos e os achados de biópsia intestinal

A correlação entre EmA IgA e anti-tTG IgA não é total,^{35,60} preferindo-se o primeiro. Kotze et al.³⁵ demonstraram correlação dos auto-anticorpos e o grau de alteração da mucosa intestinal e infiltração pelos LIE. Também assinalam estes autores que se se usar somente o anti-tTG, cerca de 60% a 70% dos celíacos, com discretas alterações histológicas, ficarão sem diagnóstico.

A assertiva atual é a de que *gold-standard* para o diagnóstico é a combinação dos testes sorológicos com a biópsia intestinal!⁶⁶

Detecção de outros auto-anticorpos

Independentemente do tempo da sintomatologia ou diagnóstico de DC e também da aderência ou não à dieta isenta de glúten, preconiza-se a determinação de auto-anticorpos, principalmente para doenças da tireóide, do fígado e do tecido conectivo, devido à alta prevalência dessas associações com a DC.^{39,59}

EXAMES DE IMAGEM

Trânsito Intestinal. Os dados radiológicos encontrados na DC são semelhantes aos observados em afecções que cursam com má absorção intestinal. Dilatações, pregas alargadas, fragmentações e floculação do contraste são os achados mais comuns, sendo mais evidentes no intestino proximal. Raramente há rigidez e perda do padrão mucoso.

Cerca de 12% dos celíacos têm raios X de intestino delgado normais, e pacientes com DC grave podem ter apenas discretas alterações radiológicas. Assim, o exame serve somente para se ter idéia global, para diagnóstico diferencial com outras afecções e para excluir ou detectar a presença de linfoma.

Pode haver dilatação dos cólons nos celíacos com constipação.

A idade óssea atrasada em relação à cronológica pode ser detectada em alguns pacientes adolescentes e serve, também, para avaliar a evolução da DC em crianças.

Raios X ósseos podem demonstrar desmineralização com diminuição da densidade, osteoporose, fraturas e pseudofraturas. A densitometria óssea, que determina a densidade mineral óssea, mostra níveis de osteopenia ou de osteoporose em pacientes com ou sem ingestão de glúten e serve, ainda, para monitorar a reposição de cálcio e vitamina D. Deve ser realizada ao diagnóstico em todos os pacientes a partir de crianças maiores.

Endoscopia

Com o advento das modernas técnicas de endoscopia digestiva, novos conhecimentos surgiram para o diagnóstico de DC. Brocchi *et al.*⁵ relataram perda das pregas de Kerkring no duodeno descendente como característica de pacientes com DC. Acham que tal aspecto endoscópico tem 88% de especificidade. Outros aspectos descritos são perda da granulidade, padrão mosaico, pregas mais espessadas e proeminentes, concêntricas e vasos sanguíneos visíveis. Observa-se perda ou redução na proeminência das pregas duodenais em aproximadamente 70% dos celíacos.

O estudo italiano de Vjero *et al.*⁶⁴ mostrou que quando os endoscopistas olham atentamente a mucosa duodenal observam aumento significativo do número de casos diagnosticados como DC, sugerido pela macroscopia e confirmado pelos achados histológicos nas várias biópsias realizadas. Autores da Romênia¹⁴ relatam 15,93% de DC em endoscopias de pacientes com dispepsia.

Com o advento da cápsula endoscópica (CE) (Wireless Capsule Endoscopy = WCE) tem sido possível determinar melhor a extensão da atrofia das vilosidades intestinais na DC, reconhecer complicações como ulcerações e, mais importante ainda, excluir tumores, principalmente nos casos de refratariedade ao tratamento. O diagnóstico por este método chega a ser de 87%.^{11,12,50}

Vale lembrar que 50% dos pacientes celíacos cursam sem SMA, podendo se apresentar com hemorragia digestiva oculta, anemia ferropriva, hipertransaminasemia, gastroenteropatia perdedora de proteínas etc. Portanto, pacientes não diagnosticados como celíacos estão sujeitos a desenvolver linfomas, inclusive como primeira manifestação da DC.

Nesta enfermidade as possíveis indicações para a CE são:

- Pacientes com sintomatologia típica ou atípica com dúvida diagnóstica pelos métodos tradicionais.
- No estudo e valorização das complicações em pacientes refratários ao tratamento.
- No rastreamento de familiares.
- No rastreamento de grupos de risco para DC (diabéticos, síndrome de Down, doenças auto-imunes, tireoidopatias etc.).
- Suspeita de linfoma em celíacos.
- Seguimento de pacientes com maior risco de desenvolver linfomas, como nos diagnosticados como celíacos acima de 50 anos de idade.
- No diagnóstico diferencial com outras causas de SMA e processos associados.

Concordância de 100% entre os achados com a CE e a histologia de fragmentos duodenais obtidos por endoscopia na atrofia vilositária foi assinalada por Petroniene *et al.*⁵⁰

Cromoendoscopia de magnificação

Através da endoscopia e com o uso de 5 ml a 10 ml de solução de indigo-carmin a 1% pode-se predizer áreas de atrofia vilositária. Tal visão tem importância para dirigir as biópsias, principalmente quando há áreas de alterações focais (*patchy*) e revela doença persistente.²²

Exame anatomopatológico

A biópsia do intestino delgado pode ser realizada através de cápsulas ou durante endoscopia digestiva alta.^{54,28} O que tem importância é o correto manejo do fragmento, para adequada orientação dos cortes e análise acurada do espécime. Para tal se recomenda colocá-lo em papel de filtro embebido ou não em soro fisiológico e com a superfície vilositária para cima. Na experiência de Kotze *et al.*,²⁹ independentemente do aparelho ou local da biópsia, o diagnóstico de DC poderá ser feito, corroborando o fato, há muito conhecido, de que essa enfermidade compromete mais o duodeno e o jejuno proximal, justamente segmentos em que se visualiza a mucosa com os endoscópios e nos quais se pode colher, sob visão direta, quantos fragmentos forem necessários para exames.

Assim, como já salientam Kotze & Pisani²⁸ desde 1982, em trabalhos brasileiros, biópsias duodenais são comparáveis às obtidas na região do ligamento de Treitz com aparelhos convencionais, fato também assinalado na literatura por Marsh em 1992,⁴² Kotze *et al.* em 1995²⁹ e Meijer *et al.* em 2003.⁴³

Alguns pacientes, crianças ou adultos, podem apresentar lesões no duodeno de distribuição focal (*patchy*); lesões com atrofia total podem estar adjacentes ou coexistir com atrofia leve ou parcial e, possivelmente, com áreas normais.⁴ Portanto, Kotze e Pisani²⁸ e Ravelli⁵² recomendam quatro a cinco biópsias seqüenciais: flexura duodeno-jejunal (se possível), porção transversa do duodeno, porção descendente distal do duodeno, porção proximal do duodeno e bulbo duodenal. Em centros onde é possível, realiza-se imuno-histoquímica com anticorpo monoclonal anti-CD3 para melhor identificação dos LIE (principalmente quando há dúvida diagnóstica).

Em 1992, Marsh⁴² sugeriu um "espectro de sensibilidade ao glúten" com seu respectivo repertório de alterações na mucosa, advindo da sensibilização dos linfócitos T. Para esse autor, pelo menos quatro padrões distintos, inter-relacionados e seqüenciais, de alterações da mucosa poderiam ser reconhecidos: infiltrativo, hiperplástico, destrutivo e hipoplástico. Vale aqui analisar criticamente tal classificação. Do ponto de vista prático deve ser aceita com muita cautela, pois é embasada em elaboração hipotética do modo como a mucosa normal se transforma em mucosa celíaca.

A classificação brasileira de Barbieri *et al.*² é aceita por

muitos serviços por apresentar aspectos histológicos de maior praticidade.

Vários autores assinalam aumento importante no número de LIE na mucosa de celíacos não tratados.^{16,25,42} Segundo Kotze,²⁵ para cada cem células epiteliais foi encontrada uma média de 45 LIE (45%) e, nos controles, 24 (24%). A contagem do número de LIE continua de importância prática. Jarvinen *et al.*¹⁹ assinalam que a maior densidade destes linfócitos no topo das vilosidades serviria de marcador funcional de sensibilidade ao glúten, principalmente nas biópsias com arquitetura preservada (normais). É método relativamente rápido que pode ser feito em amostras das preparações rotineiras (hematoxilina-eosina), pois correspondem às contagens de LIE $\gamma\delta$ que requerem amostras congeladas e maior tecnologia.

A clássica infiltração de células T não seria devida a um aumento no número destas células mas, sim, a um aumento aparente associado com uma diminuição relativa do número de enterócitos como resultado de alterações na arquitetura da mucosa.

Desde 1993, Arranz e Ferguson¹ salientam a existência de DC em pacientes com mucosa intestinal normal à histologia e que apresentam anticorpos positivos e aumento do número de LIE. Piccoli *et al.*⁵¹ reforçam que indivíduos com sinais de sensibilidade ao glúten e com biópsias normais devem ser reexaminados. Kotze *et al.*^{52,38} demonstraram tal fato em familiares de pacientes celíacos.

Após suspensão do glúten da dieta, a recuperação começa imediatamente, mas o tempo para retorno da mucosa ao normal ou quase ao normal tem sido descrito como diferente e longo para os diversos autores.

"Reteste" ou "Desafio"

A autora só preconiza a provocação com glúten quando o diagnóstico de DC foi feito em crianças com menos de 2 anos de idade e com dúvida diagnóstica. Como pode haver confusão principalmente com diarreia persistente, alergia alimentar, desnutrição calórico-protéica, giardíase e deficiências imunológicas, o desafio se faz necessário se o diagnóstico histológico inicial se baseou em atrofia parcial, com número de LIE pouco elevado. Nunca deve ser feita antes dos 6 a 7 anos de idade para evitar que a introdução do glúten favoreça a hipoplasia do esmalte dentário.

Atualmente, com a possibilidade de detecção de anticorpos no soro dos pacientes, pode-se realizar o reteste e, em vez de nova biópsia, fazer os testes sorológicos para anticorpos antigliadina, antiendomíseo ou anti-tTG.³⁵

Teste terapêutico

Para o médico brasileiro, recomenda-se primeiro solicitar os testes sorológicos e, se positivos, ou se houver

forte evidência de DC, encaminhar o paciente à biópsia peroral do intestino delgado.

Conclui-se que jamais se deve iniciar dieta isenta de glúten antes dos testes sorológicos e biópsia entérica. não se preconiza "teste terapêutico".

Diagnóstico diferencial

Em crianças, o diagnóstico é feito com afecções que cursam com diarreia crônica e má absorção (fibrose cística, alergia alimentar, desnutrição primária) ou com constipação (megacólon congênito). Em adolescentes e adultos, com estas e com outras causas de má absorção intestinal (doença de Whipple, deficiência imunológica comum variável, gastroenterocolopatia eosinofílica, doença de Crohn, síndrome da imunodeficiência adquirida, linfomas).³⁴

Do ponto de vista histológico, a diferenciação se faz com entidades que apresentam encurtamento ou achatamento das vilosidades, a saber: alergia alimentar, enterite aguda (viral, bacteriana, por *Giardia lamblia*, actínica), enterite crônica (espru tropical, doença de Whipple, imunodeficiências, gastroenterite eosinofílica, linfomas, diarreia persistente, doença enxerto versus hospedeiro) e desnutrição protéico-calórica. Embora estas entidades possam apresentar-se com vilosidades diminuídas em altura e mais alargadas, a hiperplasia das criptas é observada marcadamente na DC. Além disso, o número de LIE não sobe a níveis tão elevados como os habitualmente encontrados na DC.²⁵

TRATAMENTO

Uma vez confirmado o diagnóstico de DC, a dieta sem glúten deverá se manter por toda a vida.³⁴ Ao planejá-la deverão ser considerados os seguintes fatores: situação fisiopatológica e necessidades nutricionais que se relacionam com a idade do paciente, etapa evolutiva da DC e estado de gravidade do doente.

A ampliação da dieta deve ser progressiva e individualizada, apesar da resposta terapêutica rápida, pois há retrocessos na evolução intimamente ligados a técnicas dietéticas inadequadas. Portanto, numa dieta de exclusão, tem-se que levar em conta que deverá ser equilibrada para as necessidades do paciente. O glúten não é uma proteína indispensável e pode ser substituída por outras proteínas vegetais e animais.

O tratamento para DC é basicamente dietético, com exclusão definitiva de glúten do trigo, centeio, cevada e aveia. Medicamentos são utilizados apenas para correção de carências (vitaminas, sais minerais e proteínas), como coadjuvantes para facilitar a digestão de gorduras (enzimas pancreáticas) e para tratamento de infecções concomitantes (antimicrobianos).

O tratamento tem por objetivos:

1. Eliminar as alterações fisiopatológicas intestinais
2. Facilitar e favorecer a absorção dos nutrientes
3. Normalizar o trânsito intestinal
4. Recuperar o estado nutricional do paciente
5. Melhorar a qualidade de vida dos pacientes!

Na primeira fase, seguem-se os itens:

- Dieta isenta de glúten (trigo, centeio, aveia, cevada-malte) com utilização de fubá, amido de milho, creme de arroz, fécula de batata, araruta, polvilho, farinhas de mandioca e de milho, e trigo sarraceno como substitutos.
- Dieta isenta de lactose (leite e derivados), utilizando-se leite sem lactose, de soja, caseinatos, fórmulas especiais, ou mamadeira de frango, de acordo com a tolerância do paciente e recursos financeiros.
- Dieta pobre em sacarose, preferindo-se dextrinas e maltoses.
- Gorduras vegetais (óleos de soja, milho, oliva, girassol e canola), principalmente gordura de coco e babaçu por terem triglicerídios de cadeia média.
- Proteínas animais e vegetais.
- Legumes e frutas de poucos resíduos.

Numa segunda fase, variável no tempo de caso para caso, a alimentação vai se tornando cada vez mais abrangente, até o doente receber dieta habitual para sua faixa etária, permanecendo somente a restrição de glúten e, se necessário, de lactose.

A terceira fase, de manutenção da dieta sem glúten, é a mais difícil, principalmente em relação às crianças. À medida que crescem e participam das atividades sociais, ressentem-se por não usarem os mesmos alimentos que os seus pares.

O seguimento da dieta pelo paciente celíaco depende, fundamentalmente, dos familiares no que tange às substituições dos alimentos proibidos. Portanto, é extremamente importante saber educar os doentes.

Alguns pontos devem ser considerados quando se preconiza dieta isenta de glúten:

- A falta de alimentos alternativos já prontos no mercado brasileiro, fazendo com que haja necessidade de preparações caseiras, o que não é tão difícil de aceitar, pois é costume, no Brasil, usar as farinhas permitidas no preparo de bolos, bolachas, sobremesas etc. Avisar que os utensílios utilizados não podem ser os mesmos que os usados para preparação de alimentos com glúten, pois podem conter resíduos!
- Como as pessoas dispõem de pouco tempo para a preparação dos alimentos alternativos, deve-se preconizar os que não exijam muita manipulação e que vão ao encontro às habilidades culinárias de quem os prepara.
- Considerar os recursos financeiros das famílias para que usem cardápios adequados e baratos, compatíveis com seu orçamento.

- Fazer com que as crianças levem lanches de casa para a escola e que as que recebem merenda escolar possam ter atenção especial das professoras para que não transgridam a dieta.

- Proibir alimentos industrializados, visto que o trigo é muito usado como ingrediente ou espessante: cafés instantâneos, pós achocolatados, enlatados, cereais pré-cozidos, maionese pronta, molhos de tomate, mostarda, salsichas, salames, sopas enlatadas ou desidratadas, chicletes, sorvetes, cerveja etc. Deve-se ensinar à pessoa que faz as compras a habituar-se à leitura dos ingredientes estampados nas embalagens e evitar os que tenham os cereais proibidos. Algumas firmas de alimentos fornecem, a pedido do usuário, uma lista dos produtos que são isentos de glúten, para facilitar a escolha.⁵⁶ É lei que haja menção se o produto CONTÉM GLÚTEN ou NÃO CONTÉM GLÚTEN. Em alguns países há o símbolo característico.

- Evitar monotonia do cardápio.

Kotze reeditou o livro *Sem glúten*,³³ já indicado na consulta em que se vai explicar o diagnóstico. Isto é muito importante para que o paciente e familiares não se sintam "perdidos e desanimados" com a perspectiva de que não vão dispor de produtos industrializados. Bastante estímulo no início do tratamento é fundamental para o seguimento da dieta.

Mesmo com discussão e ensinamentos sobre os detalhes da dieta aos celíacos, levando-se em conta o nível sociocultural dos pacientes e suas famílias, cerca de 40% não obedecem à dieta apesar de todos os esforços. Para minimizar o problema, surgiram as sociedades de celíacos, no mundo todo, como grupos de auto-ajuda. No Brasil há a Acelbra (Associação dos Celíacos do Brasil), em São Paulo, ligada à Pediatria da Unipesp-EPM, com filiais em vários estados; e a Acelpar (Associação dos Celíacos do Paraná), em Curitiba, dirigida por adultos celíacos.

Sabe-se que pequenas quantidades de glúten ingeridas na fase de manutenção podem não dar sintomatologia clínica, o que faz com que o paciente não se sinta prejudicado e que a família faça concessões. A atitude do médico deve ser firme no sentido de recomendar que a dieta seja rigorosamente cumprida, explicando que há um período mais ou menos longo, para haver ressensibilização da mucosa, com ou sem sintomatologia clínica. Argumentar que pode haver atraso no desenvolvimento sexual, quando as transgressões antecedem a puberdade.

Mesmo tendo conhecimento de que a DC pode cursar com quiescência na adolescência e que as transgressões nesta fase e na idade adulta são muito mais de ordem psicológica, a atitude correta do médico é a de sempre incentivar a manutenção de uma dieta totalmente isenta de glúten.

Medicamentos

Observação importante: na DC ativa ou parcialmente tratada, há absorção alterada da maioria dos medicamentos por via oral, o que exige ajustamento das doses de antitireoideanos²⁰, anticoncepcionais, anticonvulsivantes e antibióticos.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico só é indicado quando ocorre perfuração, o que é bastante raro. Pode ser indicado em neoplasias ou linfomas, conforme localização e estágio.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Após a retirada de glúten da dieta, a resposta clínica com desaparecimento dos sintomas é bastante rápida – dias ou semanas, com evolução extremamente gratificante. Os defeitos absorptivos desaparecem, a diarreia cessa, há perda do edema e surgimento de apetite, às vezes voraz. Inicia-se recuperação nutricional com ganho de peso e retomada da velocidade de crescimento, normalizando-se peso/estatura em cerca de 15 meses, nas crianças, e estas retornam à deambulação. Os adolescentes iniciam ganho ponderal logo a seguir e muitos até necessitam controle em poucos meses; a melhora do psiquismo,³¹ que passa da irritabilidade, depressão ou apatia à participação na vida familiar e escolar, tomando gosto pelas brincadeiras e trabalho, chegando muitas vezes à euforia. Há uma verdadeira mudança no aspecto do indivíduo, revelando melhor qualidade de vida.³⁴ A fertilidade volta ao normal, devendo-se orientar as celíacas quanto a possíveis gestações e planejamento familiar.³⁶

O prognóstico para os seguidores de dieta sem glúten é bom. Entretanto, se já houver osteoporose, mesmo com tratamento de reposição de cálcio e vitamina D, pouca é a melhora referida.

O risco de desenvolver malignidade é o mesmo da população normal para os pacientes aderentes à dieta isenta de glúten. Aumenta muito nos não-aderentes, mais para linfomas, neoplasias de esôfago e laringe e adenocarcinoma do intestino delgado. Conclui-se que os pacientes devam ser reasssegurados em relação à dieta adequada e vigiados e reinvestigados a qualquer modificação referida.

Inicialmente, o paciente celíaco pode perder peso, se já apresenta edema, mas em seguida começa a ganhá-lo mais rapidamente que a estatura.

A idade óssea vai gradativamente se aproximando da cronológica.

O comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, comum em crianças de menor idade, desaparece após tratamento, não deixando seqüelas graves ou permanentes, desde que existam condições adequadas de nutrição e estímulos ambientais durante a recuperação.

A DC só é fatal quando não é reconhecida e o paciente chega a desnutrição muito grave, ocorrendo hemorragias, infecções recorrentes ou insuficiência supra-renal. Com o advento da nutrição parenteral, doentes podem ser recuperados de estados extremamente inquietantes.

Pode haver quiescência da DC na adolescência, como já foi assinalado, mas não se deve esquecer que a história natural da afecção é de exacerbações intermitentes e remissões relativas. Como a incapacidade de tolerância ao glúten é permanente, entre a terceira e quarta décadas a doença pode manifestar-se novamente, com qualquer das modalidades apontadas.

Nos celíacos cujos sintomas iniciam na idade adulta, o prognóstico também é favorável, mas as alterações ósseas, se existentes, podem não ser totalmente recuperáveis.

Quando a diarreia não desaparece após o tratamento da DC, além da ingestão consciente ou inadvertida de glúten, as causas podem ser:

- Má absorção de lactose ou frutose da dieta.
- Supercrescimento bacteriano.
- Síndrome do intestino irritável.
- Esteatorréia secundária à insuficiência pancreática
- Colite microscópica (colagenosa ou linfocítica).
- Disfunção esfinteriana anal com incontinência.

Tais causas merecem a devida atenção para o correto diagnóstico.

Como linfomas e outras neoplasias, principalmente de esôfago, são descritos nos pacientes celíacos e de difícil diagnóstico, conclui-se que os doentes devam ser vigiados e que, periodicamente, ou à mínima manifestação clínica e/ou laboratorial, sejam exaustivamente reinvestigados. Nestes casos, o prognóstico é pobre.^{9,18}

Causas de morte na DC

A DC refratária é uma condição rara em pacientes geralmente acima de 47 anos de idade. Cellier et al⁹ descreveram a presença de uma população anormal de LIE CD3, sugerindo que seja classificada como linfoma intra-epitelial crítico. As condições clínicas são desfavoráveis e a sobrevida é curta.

Como assinalado, os celíacos apresentam alto risco de morte por doenças malignas do tubo gastrointestinal e linfomas, mas pouco se sabe das outras causas de morte. Em estudo recente, Peters et al⁴⁹ assinalam que, durante 30 anos, numa população sueca, além destas afecções encontraram como causa da morte: doenças auto-imunes (artrite reumatóide), doenças difusas do tecido conectivo, doenças alérgicas (asma), doenças inflamatórias intestinais (retocolite e doença de Crohn), diabetes, imunodeficiências, tuberculose, pneumonias e nefrites. Atenção para as características de disfunção imunológica destas enfermidades!

Novos horizontes

- A produção de anticorpos monoclonais, a tecnologia de DNA, a clonagem celular e a engenharia de alimentos.
- Suplemento oral de enzimas especiais⁵⁵.
- Composto que bloqueie o local de adesão na molécula HLA.³
- Vacina (ainda se encontra em fase de experimentação).
- Tolerância à gliadina mediante administração nasal da mesma.
- Utilização de anticorpos monoclonais para neutralizar a IL-15.

CONCLUSÃO

Enquanto se aguardam novas pesquisas, segue o consenso de que a DC é causada por intolerância permanente ao glúten, o diagnóstico é feito pela sorologia + biópsia do intestino delgado e seu tratamento é a exclusão definitiva do glúten da dieta!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993;104:1550-62.
2. Barbieri D, Campos JVM, Brito T, et al. A biópsia peroral do intestino delgado na criança. III. Resultados globais. Classificação dos padrões histológicos. Correlação estero-histológica. Síndrome pós-biópsia. *Arq Gastroenterol* 1970;7:141-50.
3. Bergseng E, Kim C-Y, Molberg O, et al. Development of HLA blocking agents for the treatment of celiac disease. IN: XI International Symposium on celiac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract no. 197.
4. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:204-7.
5. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Méd* 1988;319:741-4.
6. Camarero C, Eiras P, Asensio A, et al. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3- / CD7+ and T cell receptor subsets studied by flow cytometry. *Acta Paediatr* 2000 89:285-90.
7. Campos JVM, Kotze LMS. Doença Celiaca (Espúrio celiaco, enteropatia glúten-sensível). *Arq Gastroenterol* 1980;17:176-80.
8. Catassi C, Ratsch, IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
9. Cellier C, Lecomte T, Afchain P, et al. Refractory celiac disease (RCD): Factors associated with lymphomatous transformation and outcome. IN: XI International Symposium on Coeliac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract nº 157.
10. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, et al. Selective IgA deficiency and celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:367-71.
11. Culliford A, Rubin M, Daly J, et al. Interobserver variability in wireless capsule endoscopy: 40 cases of celiac disease. IN: XI International Symposium on Coeliac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract nº 117.

12. Daly J, Culliford A, Rubin M, *et al.* High yield of wireless capsule endoscopy in complicated celiac disease. IN: XI International Symposium on Coeliac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract n° 156.
13. Dieterich W, Laag E, Schopper H. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
14. Dobru D, Pascu O, Tanta M, *et al.* The prevalence of coeliac disease at endoscopy units in Romania: Routine biopsies during gastroscopy are mandatory (a multicenter study). *Rom J Gastroenterol* 2003;12:97-100.
15. Fasano A, Berti I, Gararduzi T, *et al.* Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;163:286-92.
16. Ferguson A, Murray YD. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12:988-94.
17. Gandolfi L, Pratesi R, Córdoba JCM, *et al.* Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:689-92.
18. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, *et al.* Malignancy in coeliac disease - effects of a gluten-free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
19. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, *et al.* Villous tip intraepithelial lymphocyte count in detecting coeliac disease without villous atrophy. IN: XI International Symposium on Coeliac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract n° 6.
20. Jiskra J, Limanova Z, Vanickova Z, *et al.* IgA and IgG anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid disease and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 2003; 52:79-88.
21. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. *Mol Gen Metabol* 2000;71:70-5.
22. Klinecicz P, Klinecicz H, Majewski P, *et al.* Magnifying chromoendoscopy (MCE) - comparison of macroscopic features and histological architecture in patients with coeliac disease (CD). The 11th International Symposium on Coeliac Disease, Belfast, Irlanda do Norte, 28 a 30 de abril, 2004. Poster 17.
23. Kotze LMS, Ferreira E. Coeliac disease and HLA system. *Arq Gastroenterol* 1977;14:231.
24. Kotze LMS, Pisani JC. Diagnóstico de doença celíaca através de biópsias obtidas com endoscópios no jejuno. In: 28o. Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, 1982. São Paulo. Anais. Temas livres. Resumo 18.
25. Kotze LMS. Padrões histológicos e linfócitos intra-epiteliais da mucosa do intestino delgado nas diarreias crônicas. Curitiba, UFPR, 1988. 170p. Dissertação (Mestrado), Mestrado de Medicina Interna, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, 1988.
26. Kotze LMS. Anamnes e exame físico nas diarreias crônicas. In: Kotze LMS. Diarreias Crônicas. Diagnóstico e Tratamento, 1ª ed, Rio de Janeiro: Medsi 1992, Cap 3, p. 21-44.
27. Kotze LMS. Diagnóstico etiológico das diarreias crônicas. In: Kotze LMS. Diarreias Crônicas. Diagnóstico e Tratamento, 1ª ed, Rio de Janeiro: Medsi, 1992, Cap. 5, p. 55-83.
28. Kotze LMS, Pisani JC. Endoscopia e biópsia peroral do intestino delgado. In: Kotze LMS. Diarreias Crônicas. Diagnóstico e Tratamento, 1ª ed, Rio de Janeiro: Medsi, 1992, Cap. 6, p. 85-112.
29. Kotze LMS, Pisani JC, Freitas LRT, *et al.* A biópsia endoscópica do intestino delgado. Treze anos de experiência. Anais do III Congresso Brasileiro de Clínica Médica, São Paulo, 1995. Tema Livre n° 123.
30. Kotze LMS, Utiyama SRR, Nishihara RM, *et al.* Comparação dos anticorpos anti-reticulina e antiendomysio classe IgA para diagnóstico e controle da dieta na doença celíaca. *Arq Gastroenterol* 1999;36:177-84.
31. Kotze LMS, Paiva ADD, Kotze LR. Distúrbios emocionais em crianças e adolescentes portadores de doença celíaca. *Rev Assoc Bras Med Psicossomática* 2000;4:9-15.
32. Kotze LMS, Utiyama SRR, Nishihara RM, *et al.* Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol* 2001;38:94-103.
33. Kotze LMS. Sem Glúten. 1ª edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, 160p.
34. Kotze LMS, Barbieri D. Doença celíaca. In: Kotze LMS, Barbieri D. Afecções Gastrointestinais da Criança e do Adolescente. 1ª edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2003, Cap. 27, p. 189-208.
35. Kotze LMS, Utiyama SRR, Nishihara RM, *et al.* IgA class anti-endomysium and anti-tissue transglutaminase antibodies in relation to duodenal mucosal changes in celiac disease. *Pathology* 2003; 35:56-60.
36. Kotze LMS. Gynaecological and obstetrical findings in Brazilian patients with celiac disease in relation to nutritional status and adherence to a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterology* 2004.
37. Kotze LMS. Doença Celíaca. In *Conduitas em Gastroenterologia*. Federação Brasileira de Gastroenterologia, 1ª edição. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap. 17, p. 177-97.
38. Kotze LMS, Utiyama SRR, Nishihara RM, *et al.* Anti-endomysial antibodies in relatives of Brazilian patients with celiac disease. IN: XI International Symposium on Coeliac Disease, 2004. Belfast, North Ireland. Abstract no. 56.
39. Kotze LMS, Nishihara RM, Utiyama SRR, *et al.* Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:33-36.
40. Lock RJ, Pitcher MC, Unsworth DJ. IgA anti-tissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1999;52:274-7.
41. Mäki M, Holm K, Collin P, *et al.* Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991;32:1412.
42. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN. Coeliac disease. 1st. ed. Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1992, Cap. 6, p. 136-91.
43. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch*; 442:124-8, 2003.
44. Melo SBC, Galvão LC, Fernandes MIM, *et al.* Prevalência de doença celíaca em doadores de sangue em Ribeirão Preto. *Pediátrika* 2003;23:38.
45. Mulder CJ, Hadithi MM, Rostami K, *et al.* Coeliac disease-has the time come for routine mass screening? In 2002-2010-2020? *Rom J Gastroentero* 2002;11:179-82.
46. Nishihara RM, Kotze LMS, Mocolim V, *et al.* Prevalência de doença celíaca na região sul do Brasil. In: V SEMana do Aparelho Digestivo, 2002. Rio de Janeiro. Tema Livre n° 46.
47. Nishihara RM, Kotze LMS, Utiyama SRR, *et al.* Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*;2005;81:373-6.
48. O'leary C, Wienecke P, Healy M, *et al.* Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2.437-41.
49. Peters U, Askling J, Gridley G, *et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1.566-72.
50. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, *et al.* Performance evaluation of the Given® Diagnostic imaging system in diagnosing celiac disease. *Gastroenterology (Supl)* 2002;122(4):A-329.
51. Piccoli A, Capelli P, Castagnini A, *et al.* Latent celiac disease in subjects with serum anti-endomysial antibodies and normal intestinal biopsy. *Pediatr Med Chir* 2002;24:358-62.

52. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, *et al.* Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J gastroenterol* 2005;100:177-85.
53. Rostami K, Mulder CJ, Stapel S, *et al.* Autoantibodies and histogenesis of celiac disease. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:101-6.
54. Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat Med* 1998;4:666-7.
55. Shan L, Molberg O, Parrot I, *et al.* Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2.275-9.
56. Shewry PR, Tatham AS, Kasarda DD. Cereal proteins and coeliac disease. In, MARSH MN. *Coeliac disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. Cap. 11, p. 305-38.
57. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev Immunol* 2002;2:647-55.
58. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1988;115:1.322.
59. Utiyama SRR, Kotze LMS, Nisihara RN, *et al.* Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2.624-30.
60. Utiyama SRR, Kotze LMS, Nisihara RN, *et al.* Correlação dos anticorpos antiendomíio e antitransglutaminase com a doença celíaca. *RBAC* 2002;34:399-45.
61. Utiyama SRR, Messias-Reason IJT, Kotze LMS. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq Gastroenterol* 2004;41:121-8.
62. Utiyama SRR, Kotze LMS, Messias-Reason IJT, Kotze LMS. Complement factor B allotypes in the susceptibility and severity of celiac disease in patients and relatives. *Int J Immunogenet* 2005;32:307-14.
63. Vilela EG, Ferrari MLA, Martins FP, *et al.* Aspectos clínicos e histológicos de 34 casos de doença celíaca no adulto. *GED* 2004; 23:205-15.
64. Vjero K, Martucci S, Alvisi C, *et al.* Defining a proper setting for endoscopy in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:675-8.
65. Volta U, Molinaro M, de Franceski L, *et al.* IgA class anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Dis Dis Sci* 1995;40: 902-5.
66. *World Gastroenterology News*; 10 (2), 2005, Supplement:1-8.

Endereço para correspondência
Dra. Lorete Maria da Silva Kotze
Rua Bruno Figueira, 369 12º andar conj. 1205
80240-220 – Batel - Curitiba-PR



XVII Jornada de Gastroenterologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

29 a 31 de março de 2007

Centro de Convenções do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Rua Visconde de Silva, 52 - Humaitá
Rio de Janeiro-RJ

Informações

Trasso Eventos Ltda

Tel: (21) 2521-6905 - e-mail: trasso@trasso.com.br - site: www.trasso.com.br