PORTARIA Nº 307, DE 17 DE SETEMBRO DE 2009

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando que a Doença Celíaca apresenta um caráter crônico, identifica-se pela intolerância permanente ao glúten e provoca lesões na mucosa do intestino delgado, gerando uma redução na absorção dos nutrientes ingeridos;

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Doença Celíaca no Brasil e de diretrizes nacionais para a identificação, diagnóstico e acompanhamento dos doentes celíacos;

Considerando as sugestões apresentadas à [Consulta Pública SAS/MS Nº 8](#), de 29 de julho de 2008;

Considerando a necessidade de se atualizar o diagnóstico da Doença Celíaca e reorientar a codificação desses procedimentos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS);

Considerando as propostas do Grupo de Trabalho da Doença Celíaca do Conselho Nacional de Saúde;

Considerando o parecer do Departamento de Ciência e [Tecnologia](#), da Secretaria de Ciência, [Tecnologia](#) e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada - Coordenação-Geral da Média e Alta Complexidade, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste Artigo, que contem o conceito geral da Doença Celíaca, critérios de inclusão, critérios de diagnóstico, tratamento e prognóstico e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º Excluir, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde -SUS, o procedimento 02.02.03.049-0 - Pesquisa de Anticorpos Antigliadina (Glúten) IGG IGM e IGA.

Art. 3º Incluir, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, procedimento descrito a seguir:

Procedimento:

02.02.03.118-7 DOSAGEM DE ANTICORPOS ANTITRANSGLUTAMINASE RECOMBINANTE H

Descrição:

Deteção quantitativa do anticorpo antitransglutaminase da classe IgA por ensaio imunoenzimático

Complexidade:

MC - Média Complexidade

Modalidade:

01 - Ambulatorial

Instrumento de Registro:

01 - BPA (Consolidado)

Tipo de Financiamento:

06 - Média e Alta Complexidade (MAC)

Valor Ambulatorial SA:

18,55

Valor Ambulatorial Total:

18,55

Sexo:

Ambos

Idade Mínima:

0 Mês

Idade Máxima:

110 Anos

CBO:

221105, 221205, 223148, 223410.

Serviço/Classificação:

145 - Serviço de diagnóstico por laboratórioclínico, 003 - Exames sorológicos e imunológicos

Art. 4º Definir que, identificado o anticorpo de que trata o Art. 3º desta Portaria, o examinado deverá ser encaminhado para confirmação diagnóstica, orientação e acompanhamento.

Parágrafo único. Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede, estabelecer os fluxos e definir os serviços de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria para o atendimento dos doentes celíacos em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a partir da competência setembro/2009.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA CELÍACA

1. INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é autoimune (1), causada pela intolerância permanente ao glúten - principal fração protéica presente no trigo, centeio, cevada e aveia - e que se expressa por enteropatia mediada por linfócitos T, em indivíduos geneticamente predispostos.

Estudos de prevalência da DC têm demonstrado que esta doença é mais frequente do que anteriormente se acreditava (2-15), e que continua sendo subestimada. A falta de informação sobre a DC e a dificuldade para o diagnóstico prejudicam a adesão ao tratamento e limitam as possibilidades de melhora do quadro clínico. Outra particularidade é o fato de a DC ser predominante entre os indivíduos faiodérmicos, embora existam relatos de sua ocorrência em

indivíduos melanodérmicos. Estudos revelam que o problema atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de seis meses a cinco anos.

Também foi notada uma frequência maior entre mulheres, na proporção de duas mulheres para cada homem. O caráter hereditário desta doença torna imprescindível que parentes de primeiro grau de celíacos submetam-se ao teste para sua detecção.

Três formas de apresentação clínica da DC são reconhecidas, quais sejam: clássica ou típica, não clássica ou atípica, e assintomática ou silenciosa (16,17):

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

II - Forma Atípica: caracteriza-se por quadro mono ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano.

Os pacientes deste grupo podem apresentar manifestações isoladas, como, por exemplo, baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro por via oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada à calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas - depressão, autismo, esquizofrenia -, úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, fraqueza, perda de peso sem causa aparente, edema de aparição abrupta após infecção ou cirurgia e dispepsia não ulcerosa.

III - Forma Silenciosa: caracterizada por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC, na ausência de manifestações clínicas.

Esta situação pode ser comprovada especialmente entre grupos de risco para a DC como, por exemplo, parentes de primeiro grau de pacientes com DC, e vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas, após o desenvolvimento dos marcadores sorológicos para esta doença.

Deve-se mencionar a dermatite herpetiforme, considerada DC da pele, que se apresenta com lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso e que se relaciona também com a intolerância permanente ao glúten.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

K90.0 Doença Celíaca

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo:

I - Indivíduos que apresentem sintomas ou sinais das formas clássica e atípica de DC;

II - Indivíduos de risco, entre os quais a prevalência de DC é esperada como consideravelmente maior do que a população geral: parentes de primeiro grau (pais e irmãos) de pacientes com DC (18-21); indivíduos com anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro oral (22), com redução da densidade mineral óssea (23-24), com atraso puberal ou baixa estatura sem causa aparente (25-26); indivíduos com doenças autoimunes, como diabetes melito insulino dependente (27), tireoidite autoimune (28), deficiência seletiva de IgA (29), Síndrome de Sjögren (30), colestase autoimune (31), miocardite autoimune (32); indivíduos com síndrome de Down (33), com síndrome de Turner (34), com síndrome de

Williams (34), com infertilidade (35), com história de aborto espontâneo (36) ou com dermatite herpetiforme (37).

4. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo da DC é imprescindível a realização de endoscopia digestiva alta, com biópsia de intestino delgado, devendo-se obter pelo menos 4 fragmentos da porção mais distal do duodeno, pelo menos segunda ou terceira porção, para exame histopatológico do material biopsiado, exame este considerado o padrão-ouro no diagnóstico da doença (34).

Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão submeter-se à biópsia de intestino delgado, especialmente aqueles com ausência de sintomas gastrointestinais, doenças associadas à DC e parentes de primeiro grau assintomáticos. Os marcadores sorológicos também são úteis para acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta. São três os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten: anticorpo antigliadina, anticorpo antiendomísio e anticorpo antitransglutaminase.

Com relação ao anticorpo antigliadina, descrito por Haeney et al., em 1978, determinado pela técnica de ELISA, deve-se mencionar que a especificidade do anticorpo da classe IgA (71% a 97% nos adultos e 92% a 97% nas crianças) é maior do que da classe IgG (50%), e que a sensibilidade é extremamente variável em ambas as classes (38,39).

O anticorpo antiendomísio da classe IgA, descrito por Chorzelski et al, em 1984, é baseado na técnica de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade (entre 88% e 100% nas crianças e entre 87% a 89% no adulto), sendo baixa em crianças menores de dois anos, e sua especificidade também é alta (91% a 100% nas crianças e 99% nos adultos) (38,39). No entanto, é um teste que depende da experiência do examinador, de menor custo/benefício e técnica mais trabalhosa do que a de ELISA (40).

Com relação ao anticorpo antitransglutaminase da classe IgA, descrito por Dieterich et al., em 1997, obtido pelo método de ELISA, o seu teste é de elevada sensibilidade (92% a 100% em crianças e adultos) e alta especificidade (91% a 100%) (38).

Em resumo, há superioridade do anticorpo antiendomísio e do anticorpo antitransglutaminase, ambos da classe IgA, principalmente o anticorpo antitransglutaminase recombinante humana IgA, em relação ao anti gliadina. Considerando a maior facilidade da dosagem do anticorpo antitransglutaminase, aliado à elevadas sensibilidade e especificidade na população pediátrica e adulta, este é o teste sorológico de escolha para avaliação inicial dos indivíduos com suspeita de intolerância ao glúten (40).

Deve-se destacar que a deficiência de imunoglobulina A é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA. Por este motivo, indica-se como testes diagnósticos iniciais da DC a dosagem sérica simultânea do anticorpo antitransglutaminase da classe IgA e da imunoglobulina A.

Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de DC. Os testes sorológicos serão considerados testes diagnósticos iniciais, que identificam os indivíduos a serem encaminhados para a biópsia duodenal. No entanto, deve-se considerar que há indicação de biópsia para indivíduos com sintomas ou sinais de DC, mas com marcadores sorológicos negativos, principalmente se integram grupo de risco.

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

O papel do médico endoscopista no diagnóstico da doença pela biópsia de intestino delgado é fundamental e a execução da técnica deve ser impecável. Após a retirada de cada fragmento da segunda ou terceira porção do duodeno - ou porções ainda mais distais do intestino delgado que o endoscópio consiga atingir. Deve haver cuidado com a manipulação dos fragmentos de intestino delgado que, por ser amostra muito delicada, facilmente está sujeita a se desintegrar e impossibilitar a análise histológica. Além disso, é imprescindível que cada fragmento de biópsia seja colocado, separadamente, em papel de filtro, com o correto posicionamento, num total de 4 (quatro) fragmentos em seus respectivos papéis de filtro dentro de um frasco contendo formol.

A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Marsh, em 1992, demonstrou haver sequência da progressão da lesão da mucosa de intestino delgado na DC: estágio 0 (padrão pré-infiltrativo), com fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal; estágio I (padrão infiltrativo), em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intra-epiteliais (LIE); estágio II (lesão hiperplásica), caracterizado por alargamento das criptas e aumento do número de LIE; estágio III (padrão destrutivo), em que há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE; e estágio IV (padrão hipoplásico), caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível. Nos últimos anos, alguns autores têm tentado aperfeiçoar este critério, tanto no que diz respeito à valorização do grau de atrofia vilositária (41), quanto em padronizar o número de linfócitos intraepiteliais considerados aumentados (41-44).

É necessário comentar que a alteração de mucosa intestinal do tipo Marsh III, que se caracteriza pela presença de atrofia vilositária, demonstra evidência de associação de DC (43,44), embora não seja lesão patognomônica desta doença.

A primeira padronização do diagnóstico da DC foi proposta pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica em 1969 (45). Este critério recomendava a primeira biópsia diagnóstica, a seguir dois anos de dieta sem glúten e biópsia de controle; caso esta fosse normal, seria necessário o desencadeamento com dieta com glúten por três meses ou até o aparecimento de sintomas, e a 3ª

biópsia que, se mostrasse alterações compatíveis com a DC, a comprovaria definitivamente.

Caso não houvesse alteração nesta última biópsia, o paciente deveria permanecer em observação por vários anos, pois poderia tratar-se de erro diagnóstico ou retardo na resposta histológica.

Em 1990, após a introdução dos testes sorológicos e melhor experiência com a doença, a mesma Sociedade modificou estes critérios, dispensando a provocação e a 3ª biópsia na maioria dos pacientes (46). Exceções a isso seriam quando o diagnóstico fosse estabelecido antes dos dois anos de idade ou quando houvesse dúvida com relação ao diagnóstico inicial como, por exemplo, falta evidente de resposta clínica à dieta sem glúten, não realização de

biópsia inicial ou quando esta biópsia foi inadequada ou não típica da DC (46).

5. FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Na evidência de sintomas ou sinais das formas clássicas e atípicas da DC e para indivíduos de risco solicitar, simultaneamente, a dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA).

Se ambas as dosagens mostrarem-se normais, o acometimento do indivíduo pela DC é pouco provável no momento. Entretanto, na forte suspeita de DC, encaminhar o paciente para serviço de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria para melhor avaliação quanto à realização de biópsia de intestino delgado. Em se tratando de indivíduo com parente de primeiro grau acometido de DC, ou com diagnóstico de doença autoimune ou doença não autoimune relacionada à DC, repetir dosagem do TTG no futuro.

Se a dosagem do anticorpo antitransglutaminase (TTG) for anormal, o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria com vistas à realização de biópsia de intestino delgado.

Se a dosagem do anticorpo antitransglutaminase (TTG) for normal, mas a dosagem de imunoglobulina A (IgA) estiver alterada, deve ser considerada a possibilidade de falso negativo pela presença de imunodeficiência primária, e o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria com vistas à realização de biópsia de intestino delgado.

Caso o exame histopatológico seja positivo para lesão clássica da mucosa intestinal da DC, confirma-se o diagnóstico desta doença.

Por último, para a situação de perfil diagnóstico TTG anormal, IgA normal e biópsia de intestino delgado negativa, o indivíduo não tem DC e o resultado da dosagem de TTG deve ser considerado falso positivo. Contudo, o exame histopatológico deve ser revisto e, se realmente for negativo, ou seja, se estiver ausente a lesão clássica da mucosa do intestino

delgado, considerar o achado endoscópico como lesão em mosaico (acometimento em patchy) e indicar nova biópsia intestinal com a obtenção de múltiplos fragmentos. Se, novamente, o padrão histológico não for de DC, a existência desta doença é pouco provável.

6. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da DC consiste na dieta sem glúten, devendose, portanto, excluir da alimentação alimentos que contenham trigo, centeio, cevada e aveia, por toda a vida (47).

Com a instituição de dieta totalmente (56) sem glúten, há normalização da mucosa intestinal, assim como das manifestações clínicas. Porém, no caso de diagnóstico tardio, pode haver alteração da permeabilidade da membrana intestinal por longo período de tempo e a absorção de macromoléculas poderá desencadear quadro de hipersensibilidade alimentar, resultando em manifestações alérgicas (48). Esse quadro deve ser considerado, quando o indivíduo não responde adequadamente à dieta sem glúten e apresenta negatividade nos exames sorológicos para DC.

É necessário destacar que as deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção dos macro e micronutrientes, por exemplo, deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e cálcio, devem ser diagnosticadas e tratadas. Assim, deve-se atentar para a necessidade de terapêutica medicamentosa adequada para correção dessas deficiências.

O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases, na dependência do grau de seu acometimento. Por isso, deve-se verificar a intolerância temporária à lactose e sacarose, que se reverte com a normalização das vilosidades (49).

Há relatos de uma série de manifestações não malignas associadas à DC, como, por exemplo, osteoporose, esterilidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos (50). Dentre as doenças malignas, são relatadas associações com o adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma e carcinoma de esôfago e faringe (51). O risco dessas manifestações está associado com a inobservância à dieta isenta de glúten e com o diagnóstico tardio, como nos sintomas neurológicos (52).

Portanto, justifica-se a prescrição de dieta totalmente isenta de glúten, por toda a vida a todos os indivíduos com DC, independentemente das manifestações clínicas. A adoção da dieta isenta de glúten deve ser rigorosa, pois transgressões sucessivas a ela poderão desencadear um estado de refratariedade ao tratamento (49).

A dieta imposta é restrita, difícil e permanente, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família, lembrando-se que, devido ao caráter familiar da desordem, aproximadamente 10% dos parentes dos celíacos podem apresentar a mesma doença (53).

Também enfatiza-se a necessidade da atenção multidisciplinar e multiprofissional aos indivíduos com DC, pois, além dos cuidados médicos, eles podem precisar de atendimento por profissionais de nutrição, psicologia e serviço social de forma individualizada e coletiva (53, 54).

7. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO

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

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Farrel, R.J.; Kelly, C.P. Current concepts: celiac sprue. The New England Journal of Medicine. v. 346, n. 3, p. 180-188, 2002.

- 2- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.

- 3- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;85:29-35.

- 4- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.

- 5- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.

- 6- Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354(9179):647-8.

- 7- Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:475-8.

- 8- Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In: Auricchio S, Visakorpi JK eds. *Common food intolerances I: Epidemiology of coeliac disease*. Dyn Nutr Res. Basel: Karger, 1993;2:57-63.

- 9- Araya M, Mondragon A, Perez-Bravo F, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-6.

- 10- Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2785-90.

11- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-92.

12- Melo SBC, Fernandes MI, Peres LC, et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, state of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1020-5.

13- Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA anti-tissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(1):43-9.

14- Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747-50.

15- Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 28;12(40):6546-50.

16- Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença Celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. *Arq Gastroenterol* 1999;36:244-57.

17- Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J Pediatr* 2001;77:131-8.

18- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, et al. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9.

19- Nunes CRS, Medeiros EHGR, Leser P, et al. Dosagem do anticorpo anti gliadina em

parentes de primeiro grau de pacientes celíacos. *Arq Gastroenterol* 1998;35:69-73.

20- Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, et al. Antiendomysium antibodies in brazilian patients with celiac disease and their first -degree relatives. *Arq Gastroenterol* 2001;38:94-103.

21- Laranjeira MS. Prevalência de doença celíaca em parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca em São Paulo - Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de [Medicina](#) - UNIFESP; 2005.

22- Ransford RA, Hayes M, Palmer M, et al. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:228-33.

23- Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet in Sao Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:571-6.

24- Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:129-40.

25- Bonamico M, Scire G, Mariani P, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:12-6.

26- Oliveira MC, Reis FJ, Chagas AJ, et al. Study of intestinal malabsorption diseases as cause of monosymptomatic short stature. *J Pediatr* 1998;74:213-6.

27- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.

28- Mulder CJ, Tytgat GN, Groenland F, et al. Combined coeliac disease and thyroid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:939-40.

29- Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children: A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child*, 46:665, 1971.

30- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjögren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278-82.

31- Lawson A, West J, Aithal GP, et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a populationbased study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:401-5.

32- Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.

33- Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:170-4.

34- National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128:S1-S9.

35- Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14:2759-61.

36- Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:567-74.

37- Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.

38- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.

39- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.

40- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Nota Técnica de Revisão Rápida - Diagnóstico Sorológico da Doença Celíaca. Brasília, 2009. 6p. (mimeo)

41- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.

42- Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.

43- Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003;442:124-8.

44- Hayat M, Cairns A, Dixon MF, et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002;55:393-4.

45- Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.

46- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990;65:909-11.

47- Sdepanian VL, Scaletsky ICA, Fagundes-Neto U, et al. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:65-70.

48- Ferreira, C.T.; Seidman, E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. Jornal de Pediatria, v.83, n.1, p 7-20, 2007.

49- Beyer, P.L. Terapia clínica nutricional para distúrbios do trato gastrintestinal baixo. IN: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.. Krause alimentos, nutrição & dietoterapia. 10 ed. São Paulo, Roca, cap.31. p 643-670, 2002.

50- Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. Acta Paediatr 1996;85:68-75.

51- Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al. Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002;287:1413-9.

52- Siqueira Neto, J.I.; Costa, A.C.L.V.; Magalhães, F.G.; Silva, G. S.. Neurological manifestations of celiac disease. Arquivos Neuropsiquiatr, v.62, n.4, p. 969-972, 2004.

53- Fragoso Arbelo, Trini; Díaz Lorenzo, Tamara; Pérez Ramos, Elvira; Milán Pavón, Rebeca; Luaces Fragoso, Ernesto. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca / Importance of psychosocial aspects in celiac disease. Rev. cuba. med. gen. integr;18(3), mayo-jun. 2002.

54- Santos, S.V.; Fagulha, T. Síndrome nefrótica e doença celíaca na infância: perspectiva da criança sobre a relação que os outros estabelecem com ela. *Psicologia, saúde e doenças - ano/vol II, Nº 2*, pags. 27-41, Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde, Lisboa, 2001.