

Diagnóstico diferencial entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não-celíaca: uma revisão

Differential diagnosis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: a review

Carlos Guilherme Baptista

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Declaro que não há conflitos de interesse.

RESUMO

O consumo de glúten tem sido associado a um espectro de patologias denominadas “doenças relacionadas ao glúten”. A presente revisão destaca os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e diagnósticos da doença celíaca e da sensibilidade ao glúten não-celíaca. A doença celíaca resulta de complexa interação entre fatores genéticos (expressão de HLAs específicos) e fatores ambientais (ingestão de glúten); seu diagnóstico depende, na grande maioria das vezes, da realização de exames sorológicos e biópsia intestinal. A sensibilidade ao glúten não-celíaca é uma patologia de natureza não alérgica e não autoimune, e de importância crescente. Seu diagnóstico se baseia na exclusão de doenças associadas e confirmação de que os sintomas do paciente se associam ao consumo de glúten. Embora ambas possam apresentar manifestações clínicas semelhantes e sobrepostas, uma avaliação sistemática permite diagnóstico diferencial efetivo.

Palavras-chave: glúten, doença celíaca, sensibilidade ao glúten, diagnóstico de doença celíaca, diagnóstico de sensibilidade ao glúten

ABSTRACT

Gluten consumption has been associated with a spectrum of diseases called “gluten-related disorders”. This review highlights the epidemiological, pathophysiological and diagnostic features of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Celiac disease results from a complex interaction between genetic factors (specific HLA alleles) and environmental factors (gluten intake); diagnosis relies, in most cases, on serological tests and intestinal biopsy. Non-celiac gluten sensitivity is a non-allergic, non-autoimmune disease of increasing importance. Diagnosis is based on exclusion of associated diseases and confirming that the patient’s symptoms are linked with gluten consumption. While both may have similar and overlapping clinical manifestations, a systematic assessment enables effective differential diagnosis.

Keywords: gluten, celiac disease, gluten sensitivity, celiac disease diagnosis, gluten sensitivity diagnosis.

ABREVIATURAS

DC – Doença Celíaca

SGNC – Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca

tTG – Transglutaminase tecidual

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

HLA – Human Leukocyte Antigen/Antígeno
Leucocitário Humano

APCs – Antigen Presenting Cells/Células
Apresentadoras de Antígeno
LIEs – Linfócitos Intraepiteliais
MICA – Polipeptídeo relacionado à sequência A do
Complexo Principal de Histocompatibilidade
classe I.
NKG2D – Natural Killer Group 2 member D receptor
DM – Diabetes Melito
DGP – Deamidated Gliadin Peptides/Peptídeos
Deamidados da Gliadina
EMA – Endomysial antibodies/Anticorpo
anti-Endomísio
I-FABP – Intestinal Fatty Acids Binding Protein/
Proteína Intestinal Ligante de Ácidos Graxos
FODMAPs – Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides
and Polyols/Polióis, monossacarídeos,
dissacarídeos, e oligossacarídeos
fermentáveis
SII – Síndrome do Intestino Irritável
TGI – Trato Gastrointestinal
DLG – Dieta Livre de Glúten

INTRODUÇÃO

Um dos mais importantes eventos adaptativos ao longo da evolução humana teve seu início há cerca de dez mil anos: a transição de um estilo de vida caçador-coletor para outro, baseado na domesticação de animais e agricultura.¹ O termo “glúten” se refere à mistura de proteínas presentes no endosperma de cereais como o trigo, cevada e centeio.² A ingestão de glúten é associada a um espectro de patologias descritas sob o termo “doenças relacionadas ao glúten”.³ Pertencem a esse grupo a doença celíaca (DC), de natureza autoimune, a alergia ao trigo, e uma entidade clínica recentemente descrita e de importância crescente: a sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC), de natureza não autoimune e não alérgica.⁴

No presente artigo revisamos a literatura internacional quanto às particularidades e avanços no diagnóstico da DC e da SGNC. Consultamos os sites Pubmed e Scielo, buscando artigos relevantes e revisões do início de 1990 até abril de 2016. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “gluten”, “celiac disease”, “gluten sensitivity”, “celiac disease diagnosis”, “gluten sensitivity diagnosis”.

Definição e Epidemiologia da DC

A doença celíaca é uma enteropatia crônica, imunomediada, deflagrada pela ingestão de glúten, e que se manifesta com amplo espectro de sintomas em pacientes geneticamente suscetíveis.^{5,6} A prevalência mundial de DC é estimada em 1%, e parcela considerável destes casos permanece sem diagnóstico e tratamento adequados.^{5,6} Prevalência ainda maior foi reportada em estudos com população jovem na Suécia (até 3%)⁷ e população entre 52-74 anos na Finlândia.⁸

Diversos estudos sugerem que a incidência de DC diagnosticada está aumentando.^{5,9} Dados norte-americanos revelaram aumento contínuo na incidência desde a década de 1950, atingindo 17 por 100.000 pessoas por ano, no período de 2008 a 2011. Dados semelhantes do Reino Unido mostraram que a incidência atingiu 19 por 100.000 pessoas por ano, entre 2010 e 2011. A prevalência e a incidência da doença celíaca são dependentes de fatores como o padrão genético da população estudada, o padrão alimentar e de exposição ao glúten durante a infância, fatores de risco ambientais e o surgimento e propagação de métodos diagnósticos mais efetivos.

Os motivos para o aumento da incidência e prevalência não estão claros⁶, mas como o período em que isso ocorreu foi curto em termos evolutivos, há maior probabilidade de que influências ambientais possam explicar o quadro. De fato, uma revisão¹⁰ buscou relacionar o consumo de glúten com a frequência dos haplótipos HLA DQ2/DQ8 em populações de diferentes países. Na maioria dos países foi encontrada correlação significativa entre a prevalência de DC e o consumo de trigo, bem como a prevalência de DC e a frequência do HLA DQ2/DQ8; entretanto, houve disparidade na prevalência entre alguns países geograficamente próximos (por exemplo, 2.4% na Finlândia e 0.2% em Karelia, na Rússia, além de 5.6% na Argélia e 0.28% na Tunísia). Tais observações sugerem que níveis similares de consumo de trigo e expressão do HLA predisponente podem estar associados a prevalências muito distintas de DC, o que sugere a influência de fatores ambientais e mesmo de outros fatores genéticos ainda não delineados.^{11,12}

Patogênese da DC

A DC resulta da interação entre consumo de glúten e fatores genéticos, imunológicos e ambientais. As moléculas de glúten são constituídas majoritariamente por proteínas insolúveis em água (75% de sua massa seca)¹³ e derivam de cereais como o trigo, cevada e centeio. Seus componentes principais são as prolaminas, classificadas em gliadinas (grupos de proteínas monoméricas) e gluteninas (grupos de proteínas poliméricas). Apresentam altas concentrações de glutamina e resíduos de prolina,¹⁴ fatores que colaboram para sua digestão incompleta pelas peptidases gástricas e epitélio intestinal. Disso resultam peptídeos residuais de até 33 aminoácidos, como a A-gliadina.⁹ A alta estabilidade contra a proteólise e a degradação incompleta desses peptídeos favorecem seu papel de deflagradores da resposta inflamatória imune e consequentes efeitos tóxicos celulares.¹⁵

Praticamente todos os pacientes com DC compartilham uma estrutura genética comum: os genes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 da classe II do sistema HLA.^{16,17} Tais moléculas são expressas em células apresentadoras de antígenos (APCs) como macrófagos, células dendríticas, e linfócitos B; as APCs interagem com os peptídeos patogênicos do glúten. Além desse fator genético maior, foram identificados outros genes associados a maior risco de desenvolvimento da DC, como o locus de suscetibilidade ao diabetes melito tipo 1 no cromossomo 15q26¹⁸ e genes não associados ao locus do HLA.¹⁹

A resposta imune ao glúten envolve tanto o sistema imune adaptativo quanto o inato.^{9,14,17} A reação adaptativa ocorre na lamina própria. A transglutaminase tecidual (tTG) promove a deamidação da gliadina, tornando negativa a carga dos fragmentos proteicos e aumentando sua imunogenicidade, além de facilitar sua ligação às moléculas de HLA DQ2 ou DQ8 nas APCs. Células T CD4 reconhecem estes peptídeos e produzem citocinas pró-inflamatórias, e metaloproteinases e outros mediadores inflamatórios promovem lesão tissular. Durante esse processo são formados marcadores específicos de DC ativa, os anticorpos

anti-tTG, por mecanismos ainda incompletamente elucidados. É provável que envolvam a produção de complexos tTG-glúten e a endocitose desses complexos por linfócitos B tTG-específicos. Após degradação intracelular, peptídeos do glúten seriam apresentados a células T reativas ao glúten, as quais colaborariam para a produção de anticorpos.^{16,17}

O papel da imunidade inata na DC é sublinhado pela presença aumentada de linfócitos intraepiteliais (LIEs).^{6,14} Peptídeos derivados da gliadina estimulam a expressão de Interleucina-15, que tem papel central no aumento da concentração dos receptores NKG2D nas LIEs, além da expressão de uma glicoproteína de superfície celular chamada MICA em enterócitos epiteliais. A interação entre NKG2D e seu ligante MICA nos enterócitos resulta na morte de enterócitos e lesão tissular.^{14,17}

Classificação da DC

Durante décadas, o diagnóstico da DC baseou-se na biópsia intestinal e demonstração de lesões típicas da mucosa, como hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades, em pacientes com quadro clínico e sorológico compatível.^{20,21} A combinação de informações sorológicas, histológicas e genéticas levou à identificação de diferentes manifestações da DC, abaixo classificadas.^{3,12}

DC assintomática: pacientes que habitualmente recebem o diagnóstico através de *screening* populacional ou testes por outros motivos. Com grande frequência apresentam alterações histológicas de mucosa intestinal.

DC sintomática: caracterizada por sintomas clinicamente evidentes, tanto gastrointestinais quanto extraintestinais, desde que atribuíveis à ingestão de glúten.

DC clássica: caracterizada pela presença de sintomas disabsortivos (esteatorreia, perda ponderal, deficiência vitamínica), atrofia de vilosidades intestinais verificada em biópsia, e resolução de sintomas e lesões histológicas a partir da retirada de glúten da dieta.

DC não clássica: semelhante à clássica, mas os sintomas de trato gastrointestinal (TGI) não incluem disabsorção.

DC subclínica: paciente sem sintomas detectáveis em avaliação clínica, mas que apresenta alterações laboratoriais que apontam para a possibilidade de DC (anemia ferropriva, aumento inexplicado de transaminases, osteoporose, achados incidentais em exames endoscópicos, dentre outras).

DC potencial: pacientes com mucosa de intestino delgado normal, mas risco aumentado de desenvolver DC devido à presença de anticorpos séricos.

DC refratária: sinais e sintomas persistentes ou recorrentes de má-absorção, na presença de atrofia de vilosidades, apesar de dieta sem glúten por mais de 12 meses.

Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DC

Atualmente é bem estabelecido que a DC pode se apresentar em qualquer idade, com manifestações clínicas altamente variáveis e envolvendo múltiplos sistemas orgânicos, de maneira que atrasos diagnósticos são comuns.^{22,23} Em crianças, a maior parte dos casos se apresenta como dor abdominal recorrente, baixa estatura, e pacientes de grupos de risco que foram submetidos a triagem laboratorial.²⁴ Apenas 10% das crianças tem diarreia como manifestação predominante, com maior probabilidade quanto mais jovem o paciente.²⁵ Outros sintomas incluem anorexia, perda ponderal, distensão e dor abdominal, vômitos, flatulência, diarreia, irritabilidade, fadiga crônica, constipação intestinal, baixa estatura, anemia carencial, e elevação de transaminases.^{11,21}

A maioria dos adultos com DC não manifesta diarreia, e a apresentação clínica nesse grupo etário tende a se concentrar nos sintomas não clássicos, como anemia ferropriva ou de doença crônica, osteoporose, dermatoses como a dermatite herpetiforme, dor abdominal, estomatite aftosa, deficiências vitamínicas, e transtornos neuropsiquiátricos.^{9,12,26}

A DC está associada a outras comorbidades, muitas delas com um fundo genético comum; tanto genes relacionados ao HLA quanto genes não-HLA foram implicados.²⁷ A prevalência de doenças autoimunes associadas à DC pode chegar a 5%,⁹

e incluem condições como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, diabetes melito tipo 1 e dermatite herpetiforme.²⁸ A DC também aumenta o risco para alguns tipos de neoplasia – há evidência para linfomas não-Hodgkin²⁹ e, em menor escala, para adenocarcinomas do intestino delgado.³⁰

Muitas vezes, o diagnóstico da DC depende de alto grau de suspeição clínica. Baseia-se na dosagem de anticorpos séricos e biópsia duodenal, que devem ser realizados durante dieta com glúten.³¹ De acordo com as diretrizes mais recentes, ainda não há recomendação formal para triagem populacional universal.^{21-23,31} Podem ser investigados pacientes com sintomas compatíveis ou pacientes assintomáticos, porém pertencentes a grupos de maior risco para o desenvolvimento da doença. Grupos de indivíduos que devem ser testados para doença celíaca incluem:

- Pacientes com sintomas gastrointestinais, incluindo disabsorção, diarreia e distensão abdominal, além de pacientes com quadro sugestivo de síndrome do intestino irritável (SII) ou intolerância a lactose;

- Pacientes que não apresentem outras causas aparentes para sinais e sintomas que possam estar associados à DC, como anemia ferropriva, deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico, elevação persistente de transaminases, neuropatia periférica, migrânea recorrente, estomatite aftosa, atraso na puberdade, baixa estatura, infertilidade. Pacientes com DM tipo 1 também devem ser testados caso apresentem sintomas sugestivos;

- Parentes de primeiro grau de pacientes com DC, principalmente se apresentarem evidência clínica ou laboratorial sugestiva de DC; dentre os parentes assintomáticos, crianças ou portadores de síndrome de Down têm maior probabilidade da doença.

Considerando-se questões como custo e reprodutibilidade dos exames, a avaliação diagnóstica de DC deve se iniciar com avaliação sorológica.⁵ O melhor exame inicial em pacientes com mais de 2 anos de idade é o anticorpo anti-transglutaminase (anti-tTG) da classe IgA, com sensibilidade e especificidade em torno de 95%.³² A avaliação inicial de

crianças menores de 2 anos deve incluir a dosagem de três imunoglobulinas: IgA anti-tTG, IgA anti-DGP e anticorpos da classe IgG contra Peptídeos Deamidados da Gliadina (IgG-DGP). A interpretação dos resultados deve levar em conta os níveis de IgA total, idade do paciente, padrão de consumo de glúten, e uso de drogas imunossupressoras.²¹ Não é recomendada dosagem de anticorpos antigliadina nas situações acima descritas.²³ O anticorpo anti-endomísio (EMA) apresenta alta especificidade, em torno de 99%,³³ e pode ser usado para aumentar a certeza diagnóstica em pacientes de grupos de alto risco; entretanto, seu alto custo, sensibilidade entre 70-100% e subjetividade na interpretação do padrão na imunofluorescência devem ser levados em conta.

Pacientes com exames sorológicos positivos, e também pacientes com maior probabilidade de DC com anticorpos negativos, devem ser submetidos a endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias de intestino delgado para confirmação do diagnóstico de DC.^{11,12,23} Os achados histológicos variam de alterações discretas, como a presença aumentada de LIEs, até uma mucosa plana com atrofia total, perda de vilosidades, apoptose epitelial aumentada, e hiperplasia de criptas.³⁴

Uma sorologia específica (anti-tTG, anti-DGP ou EMA) em pacientes com atrofia de vilosidades intestinais verificada em biópsia confirma o diagnóstico de DC.³³ Exceção a essa regra é descrita nas diretrizes da ESPGHAN:²¹ pacientes pediátricos sintomáticos com níveis de anti-tTG acima de 10 vezes os limites superiores da normalidade, de acordo com a faixa etária, podem prescindir da biópsia duodenal caso também apresentem EMA positivo e HLA DQ2/DQ8 positivo. Nesse contexto, é fechado o diagnóstico de DC e iniciada dieta livre de glúten (DLG).

As mudanças histológicas associadas à presença de doença podem ser classificadas de acordo com a tabela de Marsh³⁴ ou, mais recentemente, a classificação simplificada de Corazza.³⁵ Deve-se levar em conta que a infiltração linfocítica (25 ou mais LIEs por 100 células epiteliais) é achado comum na população geral, com prevalência de 5.4%, e não é sinônima de DC.³⁶ O diagnóstico diferencial nesse caso deve ser realizado entre infecção por *H. pylori*,

supercrescimento bacteriano de intestino delgado, doenças autoimunes, doenças inflamatórias intestinais, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, dentre outros.³⁷

Pacientes que apresentam sintomas sugestivos de DC e/ou pertencem a grupos de risco para DC, mas que apresentam anticorpos negativos, conduzem a algumas hipóteses:^{11,23,31}

- Deficiência seletiva de IgA – prevalência em DC chega a 2-3%: deve-se dosar IgA total; se confirmada deficiência, deve-se prosseguir à investigação utilizando anticorpos da classe IgG. Também é possível dosar já de início as imunoglobulinas IgA anti-tTG, IgG anti-tTG e IgG-DGP.

- Testes iniciais falso-negativos: considerar repetir exames e proceder à biópsia intestinal.

- Pacientes sem DC: considerar alergia ao trigo, SGNC, entre outros diagnósticos. Em pacientes com sorologia negativa, testes genéticos negativos (HLA DQ2/DQ8), mas com atrofia de vilosidades intestinais confirmada em biópsia, o diagnóstico diferencial é extenso e inclui: supercrescimento bacteriano, doença de Chron, gastroenterite eosinofílica, imunodeficiência comum variável, linfoma intestinal, síndrome de Zollinger-Ellison, tuberculose intestinal, dentre outras.^{11,38}

O teste genético de HLA DQ2/DQ8 não deve ser usado de forma rotineira, mas é útil para descartar a doença em situações clínicas específicas, como achados de biópsia intestinal inespecíficos em pacientes soronegativos, avaliação diagnóstica de pacientes já realizando DLG, e pacientes com achados sorológicos e histológicos discrepantes.^{23,34}

Há algumas particularidades no manejo diagnóstico de pacientes que já estejam em DLG. Os indivíduos com exames sorológicos positivos devem ser submetidos a biópsia intestinal. Os pacientes com exames sorológicos negativos devem ser submetidos a testes genéticos para avaliar presença de HLA DQ2/DQ8 e determinar suscetibilidade genética a DC; caso o HLA seja negativo, é possível excluir DC.^{33,41} Pacientes com HLA DQ2/DQ8 positivo, bem como pacientes que tenham anticorpos positivos, mas que apresentem resultado de biópsia normal ou não diagnóstico, devem ser submetidos ao padrão-

ouro para o diagnóstico de DC nessa situação: um desafio de glúten. O teste envolve a administração de dieta rica em glúten (3g/dia por duas semanas; se tolerado, por mais seis semanas)⁴² e nova dosagem de anticorpos e biópsia intestinal.^{23,24} Caso a biópsia demonstre alterações compatíveis, confirma-se o diagnóstico de DC. Caso a biópsia não revele achados significativos, mas os anticorpos se tornem positivos, o diagnóstico é de DC potencial.

Apesar de os testes atuais serem habitualmente adequados e suficientes para o diagnóstico de DC, há pacientes com resultados equivocados mesmo após extensa investigação, de maneira que novos exames diagnósticos têm sido avaliados.^{20,31} Técnicas endoscópicas recentes que aumentam o rendimento diagnóstico de biópsias incluem:^{43,44}

- Imersão em água: aspiração de ar e injeção de 100-150 mililitros de água dentro do duodeno;

- Endomicroscopia confocal: um microscópio a laser integrado na ponta do endoscópio permite a avaliação simultânea da macro e microscopia da mucosa;

- Cromoendoscopia: marcação da mucosa intestinal com tinturas específicas, como azul de metileno. Um estudo observou sensibilidade de 94% e especificidade de 88% para alterações características de DC;⁴⁵

- Imagem de banda estreita: utiliza um espectro luminoso produzido por filtros de luz azul e verde. A luz filtrada resultante apresenta maior penetração e é mais bem absorvida pela hemoglobina, o que possibilita o estudo da organização vascular da mucosa intestinal.⁴⁶

Dentre os métodos não-invasivos com efetividade diagnóstica ainda a ser estabelecida na prática clínica, citamos a dosagem de níveis séricos de proteína intestinal ligante de ácidos graxos (I-FABP)⁴⁷, substância que é rapidamente liberada na circulação quando ocorre dano à mucosa intestinal, inclusive no contexto de DC; entretanto, o exame é limitado pela baixa especificidade. Outro teste envolve a dosagem do metabolismo de sinvastatina⁴⁸, droga que é catalisada pelo citocromo P450 3A4, cuja expressão no contexto de atrofia de vilosidades está reduzida; elevações da concentração sérica de metabólitos da droga sugerem o diagnóstico. Também tem potencial

a citometria de fluxo para visualização de células T CD4 reativas ao glúten, que possuem maior concentração no intestino de pacientes com DC não-tratada.⁴⁹

Definição e Epidemiologia da SGNC

O termo “sensibilidade ao glúten não-celíaca” é usado para descrever a presença de sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais associados à ingestão de glúten e que melhoram com sua exclusão, desde que os diagnósticos de Doença Celíaca e Alergia ao Trigo tenham sido afastados.^{2,4,50}

A prevalência da SGNC ainda não é bem definida. Há atualmente interesse mundial crescente em dietas livres de glúten, e muitas pessoas adotam esta dieta mesmo na ausência de diagnóstico de DC ou de claros benefícios à saúde.⁹ No Reino Unido, um questionário populacional feito com 1.002 pessoas demonstrou que 13% reportaram sensibilidade ao glúten, com 3,7% dos entrevistados aderentes a uma DLG por conta própria.⁵¹ Estudo prospectivo italiano estimou prevalência mundial pouco maior que a de DC.⁵² No contexto de saúde primária dos EUA, foram identificados 49 casos suspeitos (0,6%) entre 7.762 pacientes, no período de 2009 a 2010;⁵³ já num centro terciário para o diagnóstico de patologias relacionadas ao glúten, houve critérios para SGNC em 347 (6%) de 5.896 pacientes avaliados entre 2004 e 2010.⁵⁴ A doença vem sendo mais descrita em adultos, principalmente mulheres entre 30-50 anos,⁵⁵ mas também já foram publicadas séries de casos pediátricos.⁵⁶

Patogênese da SGNC

Embora em 1980 o estudo de Cooper et al.⁵⁷ já tenha descrito pacientes que apresentaram melhora de sintomas com restrição de trigo ou glúten mesmo na ausência do diagnóstico de DC, os mecanismos fisiopatológicos da SGNC ainda são desconhecidos^{2,4,9} e persistem questionamentos sobre sua existência como entidade clínica independente.^{58,59}

Estudos clínicos que apoiam a hipótese de SGNC como uma doença específica incluem os

de Biesiekierski et al.⁶⁰ e Vazquez-Roque et al.,⁶¹ que encontraram piora de sintomas intestinais e extraintestinais em pacientes com diagnóstico de SII; o segundo ensaio verificou, inclusive, aumento de frequência de evacuações e de permeabilidade da mucosa intestinal associados ao consumo de glúten, efeitos mais pronunciados em pacientes com HLA-DQ2/8 positivo. Já o estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, cruzado de Di Sabatino et al.,⁶² verificou que pacientes com critérios para SGNC apresentaram piora significativa na intensidade de sintomas associados ao TGI uma semana após consumo de pequenas quantidades de glúten, comparados a pacientes que receberam placebo.

O estudo de Sapone et al.⁶³ sugeriu que, diferente da resposta adaptativa da DC, a SGNC é relacionada à ativação predominante da resposta imune inata, já que avaliações histológicas encontraram maior expressão de receptores “toll-like” e LIEs CD3-positivos. Não foi descrito aumento de permeabilidade do intestino delgado, embora dois outros estudos tenham sugerido esse mecanismo.^{61,64}

Há controvérsias na literatura sobre o papel central do glúten como gatilho principal para a ocorrência de sintomas. No estudo de Bucci et al.⁶⁵ foram obtidos fragmentos de mucosa intestinal de pacientes com critérios para SGNC, e tais fragmentos foram incubados com peptídeos de gliadina; o mesmo foi feito com basófilos extraídos do sangue periférico. Não foi verificada expressão de marcadores inflamatórios na mucosa, nem ativação de basófilos. Outro ensaio duplo-cego cruzado de Biesiekierski et al.⁶⁶ avaliou 37 pacientes com critérios para SGNC e SII; todos receberam 2 semanas de dieta reduzida em FODMAP e foram posteriormente randomizados para dietas com alto teor de glúten, baixo teor de glúten ou sem glúten por uma semana. Verificou-se melhora dos sintomas de TGI em todos os participantes com dieta reduzida em FODMAPs, mas sem reprodução de sintomas quando houve consumo de glúten, sugerindo que FODMAPs podem ser em parte responsáveis pelos sintomas gastrointestinais da doença. Além disso, outros componentes do trigo não relacionados ao glúten e potencialmente associados aos sintomas

incluem os inibidores da tripsina/amilase,⁶⁷ que possuem a capacidade de estimular o sistema imune inato in vitro ativando o receptor toll-like 4. Entretanto, é necessária cautela na interpretação destes dados, pois são de maneira geral muito heterogêneos;⁶⁸ além disso, vários estudos arrolaram pacientes descritos como “sensíveis ao glúten” com base na melhora de sintomas clínicos durante realização de DLG sem excluir o efeito placebo, o que representa viés significativo.⁶⁸

Manifestações Clínicas e Diagnóstico da SGNC

A maioria dos sintomas associados à SGNC são de natureza subjetiva⁶⁹, e incluem sintomas de TGI e extraintestinais. Os sintomas habitualmente ocorrem dentro de horas a dias após a ingestão de glúten, desaparecem com a retirada da substância e retornam após um desafio de glúten.⁷⁰ Embora os pacientes com SGNC representem grupo heterogêneo, a apresentação habitual da doença é uma combinação de sintomas semelhantes à SII, como dor abdominal, empachamento, e alterações de hábito intestinal, aliada a manifestações sistêmicas como cefaleia, artralgias, parestesias, fadiga crônica, sensação de cabeça vazia, anemia, transtornos depressivos e distúrbios do comportamento.⁷¹ Em crianças predominam sintomas de TGI, e as manifestações extraintestinais parecem menos frequentes; a mais comum é a fadiga.⁵⁶ A doença é cada vez mais diagnosticada em pacientes com SII, principalmente nos casos com diarreia predominante e formas mistas.^{72,73} A adoção de uma DLG em pacientes com diagnóstico de SII tem eficácia variável na literatura; o estudo de De Giorgio et al. reportou 24%,⁷⁴ enquanto a revisão de Makharia et al. descreveu melhora em quase metade dos pacientes.⁷⁵

Do ponto de vista genético, metade dos indivíduos com SGNC expressa as moléculas de HLA DQ2/DQ8.^{54,70} Anticorpos antigliadina classe IgG estão presentes em pouco mais de 50% dos pacientes com a doença, enquanto o antigliadina IgA ocorre em apenas 7.7%.⁷⁶ Portanto, os anticorpos antigliadina IgG podem ser úteis para confirmar SGNC quando DC e alergia ao trigo tiverem sido

excluídas, caso o paciente apresente melhora com DLG.⁷¹ Na maioria dos pacientes com SGNC tais anticorpos desaparecem com a DLG, embora persistam em até 40% nos diagnosticados com DC;⁷⁷ a negatização do anticorpo anti gliadina IgG também foi associada com boa resposta clínica à DLG.⁷⁷

Ainda hoje, a SGNC é definida principalmente por critérios negativos.² São eles:¹¹

- Testes de alergia ao trigo negativos;
- Testes sorológicos para DC negativos na ausência de deficiência de IgA;
- Histologia duodenal sem critérios para DC.

O único pré-requisito positivo para o diagnóstico é a presença de sintomas causados pelo consumo de glúten e seu desaparecimento com DLG.² Embora não haja marcador específico para a doença, pode ser útil a dosagem do anticorpo anti gliadina IgG.

Na avaliação inicial de um paciente com suspeita de SGNC, devem ser solicitados anticorpos séricos (anti-tTG IgA, EMA, anti-DGP) em vigência de dieta com glúten, dosagem dos níveis séricos de IgE específica para o trigo⁴ e testes cutâneos para proteínas do trigo. Devido à baixa sensibilidade desses exames iniciais para a avaliação da alergia ao trigo, pode-se prosseguir à investigação de alergia com testes moleculares, testes de provocação e exame de ativação de basófilos por citometria de fluxo, se persistir dúvida diagnóstica.⁵ Caso o paciente já esteja em DLG, deve ser realizado teste genético para HLA DQ2/DQ8, que exclui CD caso negativo; se positivo, os anticorpos devem ser novamente testados após pelo menos 2 semanas de desafio de glúten.²³ Além disso, deve ser realizada endoscopia digestiva com biópsias de intestino delgado para diagnóstico diferencial entre DC, DC potencial e SGNC. Para confirmação do diagnóstico de SGNC, um método adequado seria uma DLG seguida de um desafio de glúten duplo-cego e placebo controlado;⁶² o reaparecimento de sintomas aliado à manutenção de anticorpos e histologia negativos confirmaria o diagnóstico. Recomenda-se que o desafio seja realizado no mínimo 3 semanas após a DLG.⁷⁰

Em suma, o determinante para o diagnóstico de SGNC é a melhora clínica dos sintomas durante DLG na ausência de anticorpos anti-tTG, EMA,

ou DGP e na ausência de alterações da mucosa intestinal.²

Kabbani et al. divulgaram estudo retrospectivo⁷⁸ que revisou aspectos demográficos, clínicos, genéticos, bioquímicos e histológicos de 238 pacientes que foram investigados para CD. Com base nos achados, os autores delinearão um algoritmo para auxílio no diagnóstico diferencial entre CD e SGNC (Figura 1).

DLG: dieta livre de glúten; LSN: limite superior da normalidade; DC: doença celíaca; SGNC: sensibilidade ao glúten não-celíaca; FR: fatores de risco; Modificado de Kabbani et al.

Conclusão

As doenças relacionadas ao glúten vêm adquirindo importância crescente em âmbito mundial. Uma avaliação lógica e sequencial, que combine os achados de história clínica, exames laboratoriais e dados histológicos, é necessária para o diagnóstico correto de cada patologia específica. Embora ainda sejam necessários estudos para consolidar nosso conhecimento a respeito da real fisiopatologia, melhores métodos diagnósticos e adequado prognóstico, é importante que clínicos se mantenham atualizados e estejam atentos às semelhanças e diferenças entre as diversas apresentações clínicas, de maneira a tomar condutas efetivas e seguras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinhasi, Ron. Stock, Jay T. Human Bioarchaeology of the Transition to Agriculture. John Wiley & Sons, Ltd. 2011.
2. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-Celiac Gluten Sensitivity: Literature Review. *J Am Coll Nutr.* 2014;33(1):39-51.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
4. Vazquez-Roque M, Oxentenko A. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(9):1272-1277.
5. Elli L, Branchi F, Tomba C, Danilo V, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7110-7119.
6. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):116-122.

7. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, Danielsson L, Hernell O, Högberg L et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):170-6.
8. Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Krekelä I, Patrikainen H, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis.* 2008;40(10):809-13.
9. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015;351:h4347.
10. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:493-525.
11. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:472-476.
12. Schuppan D, Dieterich W. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Em: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* (Acessado em maio/2016).
13. Shewry PR, Halford NG, Belton OS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Phil Trans R Soc London.* 2002;357:133-142.
14. Koning F, Gilissen L, Wijmenga C. Gluten: a two-edged sword. *Immunopathogenesis of celiac disease.* Springer Semin Immun. 2005;27:217-232.
15. Budnik-Matysiak T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the Intestinal Transport and Processing of Gliadin Peptides in Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2003;125:696-707.
16. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009;137:1912-1933.
17. Stepniak D, Koning F. Celiac Disease – Sandwiched between Innate and Adaptative Immunity. *Hum Immunol.* 2006;67:460-468.
18. Houlston RS, Tomlinson IPM, Ford D, Seal S, Marosy AM, Ferguson A, et al. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1335-1339.
19. Romanos J, Van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zherkanova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and Non-HLA Alleles Can Identify Individuals at High Risk for Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2009;137:834-840.
20. Kurppa K, Taavela J, Saavalainen Päivi, Kaukinen K, Lindfors K. Novel diagnostic techniques for celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;1-39. Em processo de publicação.
21. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-160.
22. NIH Consensus Statement on Celiac Disease. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2004;21(1):1-22.
23. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray AJ. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-677.
24. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Nov 53(5):528-31.
25. Rely NR, Dixit R, Simpson S, Green PH. Celiac disease in children: and old disease with new features. *Minerva Pediatr.* 2012 Feb 64(1):71-81.
26. Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:607-19.
27. Gutierrez-Achury J, Coutinho de Almeida R, Wijmenga C. Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases. *J Intern Med.* 2011;269:591-603.
28. Elli L, Bonura A, Garavaglia D, Rulli E, Floriani I, Tagliabue G, et al. Immunological Comorbidity in Coeliac Disease: Associations, Risk Factors and Clinical Implications. *J Clin Immunol* 2012;32:984-990.
29. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:540-551.
30. Elfström P, Granath F, Ye W, Ludvigsson JF. Low Risk of Gastrointestinal Cancer Among Patients With Celiac Disease, Inflammation, or Latent Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:30-36.
31. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-1228.
32. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1738-1746.
33. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2520-2524.
34. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007 Sep 4;147(5):294-302.

35. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995 Jun;9(2):273-93.
36. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992;102:330-354.
37. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:838-43.
38. Walker MM, Murray JÁ, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, Lahr B, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology.* 2010;139:112-9.
39. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1392-1397.
40. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, et al. Nonceliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:380-390.
41. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-126.
42. Leffler DA, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histologic, serologic and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013 Jul;62(7):996-1004.
43. Gasbarrini A, Ojetti V, Cuoco L, Cammarota G, Mlgneco A, Armuzzi A, et al. Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the "immersion technique" in overt atrophic celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2003 Mar;57(3):348-51.
44. Ianiro G, Bibbò S, Pecere S, Gasbarrini A, Cammarota G. Current technologies for the endoscopic assessment of duodenal villous pattern in celiac disease. *Comput Biol Med.* 2015 Oct;1(65):308-14.
45. Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ, Green PHR, Goodman S, Garcia-Carrasquillo RJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(3):226-30.
46. Banerjee R, Reddy DN. High-resolution narrow-band imaging can identify patchy atrophy in celiac disease: targeted biopsy can increase diagnostic yield. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(4):984-85.
47. Hoffmanova I, Sánchez D, Hábová V, Andel M, Tucková L, Tlaskalová-Hogenová H. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2. *Physiol Res.* 2015;64:537-546.
48. Morón B, Verma AK, Das P, Taavela J, Dafik L, Diraimondo TR, et al. CYP3A4-catalyzed simvastatin metabolism as a non-invasive marker of small intestinal health in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Aug;108(8):1344-51.
49. Christophersen A, Ráki M, Bergseng E, Lundin KEA, Jahnsen J, Sollid LM, Qiao S-W. Tetramer-visualized gluten-specific CD4+ T cells in blood as a potential diagnostic marker for coeliac disease without oral gluten challenge. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(4):268-78.
50. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-4977.
51. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan;26(1):33-9.
52. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014;12:85.
53. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individual without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:921-925.
54. Sapone A, Bai KC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.
55. Catassi C. Gluten Sensitivity. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(suppl 2):16-26.
56. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellate S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr.* 2014 Mar;164(3):463-7.
57. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801-6.
58. Elli L. Where's the evidence for gluten sensitivity? *Brit Med J* 2012;345:e7360.
59. Vanga R, Leffler DA. Gluten Sensitivity: Not Celiac and Not Certain. *Gastroenterology* 2013;145:276-279.
60. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barret JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):508-14.

61. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JÁ, Marietta E, O'Neill J, et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology* 2013;144(5):903-911.
62. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1604-1612.
63. Sapone A, Lammers KM, Calosaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
64. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberd E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of Gliadin on Permeability of Intestinal Biopsy Explants from Celiac Disease Patients and Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients* 2015;7:1565-1576.
65. Bucci C, Zingone F, Russo I, Morra I, Tortora R, Pogna N, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1294-1299.
66. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnhan ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-328.
67. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisanu D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012;209(13):2395-2408.
68. Elli L, Roncoroni L, Bardella MT. Non-celiac Gluten Sensitivity: Time for Sifting the Grain. *World J Gastroenterol.* 2015;21(27):8221-8226.
69. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G. Non-celiac Gluten Sensitivity. Is it in the Gluten or the Grain? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013;22(4):435-440.
70. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: the New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients* 2013;5:3839-3853.
71. Czaja-Bulsa G. Non Coeliac Gluten Sensitivity – A New Disease with Gluten Intolerance. *Clin Nutr.* 2015;34:189-194.
72. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The “No Man’s Land” of Gluten Sensitivity and IBS. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1587-94.
73. Armstrong D, Don-Wauchope AC, Verdu EF. Testing for Gluten-Related Disorders in Clinical Practice: The Role of Serology in Managing the Spectrum of Gluten Sensitivity. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(4):193-197.
74. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016;65:169-178.
75. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* 2015;7:10417-10426.
76. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M et al. Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance). *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):680-85.
77. Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R. Effect of Gluten Free Diet on Immune Response to Gliadin in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:26.
78. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-celiac Gluten Sensitivity? An approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:741-746.

Recebido em 12/06/2016

Revisado em 20/07/2016

Aceito em 12/10/2016

Autor correspondente:

Carlos Guilherme Baptista

Rua Benta Pereira, 310 - Apartamento 84B - Santa Terezinha

São Paulo – SP - CEP 02451-000.

Fone (11) 2869-743 - e-mail: cgbaptista55@gmail.com

Figura 1 - Diagnóstico diferencial entre DC e SGNC em pacientes que respondem à exclusão de glúten.

