



Brasília, DF | Junho de 2023

Relatório de Recomendação

PROTOSCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Doença Celíaca

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL ALEMÃO
OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários

de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença celíaca é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os PCDT. Nesta atualização, são consideradas a incorporação do teste de anti gliadina deaminada IgG para crianças com até 2 anos de idade e com suspeita de doença celíaca (Portaria SECTICS/MS nº 10, de 17 de abril de 2023) e a não incorporação de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco (Portaria SECTICS/MS nº 18, de 28 de abril de 2023).

Esta versão do PCDT apresenta atualização do texto da portaria nº 1.149, de 11 de novembro de 2015, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. Nesta atualização, o PCDT aprofunda as diferentes formas de apresentação clínica da Doença Celíaca (DC), isto é, formas intestinal, extraintestinal e assintomática. Além disso, o novo texto apresenta com maiores detalhes a abordagem terapêutica com dieta isenta de glúten (DIG), as possíveis barreiras à adesão e benefícios esperados. Ademais, as manifestações graves da DC também são discutidas, assim como as principais diferenças de abordagem da DC entre crianças e adultos.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 120ª Reunião da Conitec, realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Celíaca

1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma doença crônica do intestino delgado desencadeada pela exposição ao glúten (principal fração proteica presente no trigo, centeio e cevada), em indivíduos com predisposição genética ¹⁻⁶. A maioria dos indivíduos afetados possui genes que codificam o antígeno leucocitário humano (HLA) DQ2 ou DQ8, que promovem o reconhecimento de peptídeos específicos do glúten por células T CD4+ ^{7,8}.

A princípio, ocorre uma resposta mediada por células T ao glúten presente na dieta, o que desencadeia uma grande produção de citocinas inflamatórias, com danos à mucosa intestinal. Em seguida, ocorre a ativação de células B, o que provoca um aumento da produção de anticorpos anti transglutaminase tecidual da classe Imunoglobulina A (tTG IgA) ^{7,8}. Estes, juntamente com os anticorpos anti-endomísio (EMA), podem ser encontrados no soro do paciente ^{8,9}.

A soroprevalência global de doença celíaca é de 1,4% (IC 95%: 1,1% a 1,7%), e a prevalência obtida pela confirmação por biópsia é de 0,7% (IC 95%: 0,5% a 0,9%) ¹⁰. Na América do Sul, a soroprevalência é de 1,3% (IC 95%: 0,5% a 2,5%) ¹⁰, e a prevalência observada pela comprovação por biópsia é de 0,3% (IC 95%: 0,1% a 0,6%) ¹⁰. No Brasil, um estudo realizado na cidade de São Paulo, estimou a prevalência de doença celíaca entre 1 a cada 214 e 1 a cada 286 indivíduos ^{11,12}, e em Ribeirão Preto, a estimativa foi de 1 a cada 273 indivíduos ¹³. No sul do país, a prevalência foi de 1 a cada 417 indivíduos ¹⁴ e em Brasília, 1 a cada 681 indivíduos ¹⁵. Contudo, acredita-se que distúrbios relacionados ao glúten sejam subdiagnosticados na população brasileira ⁴.

Existem evidências de que a prevalência de doença celíaca também varia com a idade. Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou uma prevalência de doença celíaca em crianças de 0,9% (IC 95%: 0,6% a 1,3%) e, de 0,5% (IC 95%: 0,3% a 0,8%) em adultos. A prevalência de doença celíaca confirmada por biópsia foi cerca de duas vezes mais comum em crianças do que em adultos ¹⁰. No entanto, essas diferenças podem ser explicadas por dificuldades de diagnóstico em adultos, como mascaramento dos sintomas de má absorção dos alimentos com glúten, presença de outras doenças e complicações na fase adulta, e alterações histopatológicas ao longo dos anos, com menores concentrações de tTG IgA e, conseqüentemente, grau da lesão histológica

menos pronunciada na fase adulta, de forma que as biópsias de mucosa duodenal podem não identificar atrofia de vilosidades ¹⁶⁻¹⁹.

Apesar da relevância dessa condição, sugere-se que para cada diagnóstico de doença celíaca a partir de sintomas clínicos, existem de três a sete pacientes oligo ou assintomáticos sem diagnóstico ^{12,20}. Dessa forma, devem ser também observados os fatores de risco para a doença, que incluem hábitos alimentares ^{12,21} e predisposição genética ¹⁴, infecções gastrointestinais na infância ^{12,22}, e agravos autoimunes, como diabetes melito tipo I, deficiência de IgA e síndrome de Down ^{23,24}, além de câncer ^{16,25}.

O diagnóstico precoce e adequada assistência à saúde, pode reduzir em 29% os custos de tratamento do paciente no ano seguinte ao diagnóstico e 39% em seu custo médico total ²⁶⁻²⁸. A identificação de fatores de risco, da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes para atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O presente PCDT visa a estabelecer os critérios diagnósticos, terapêuticos e de acompanhamento dos indivíduos com doença celíaca no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O público alvo deste PCDT é de indivíduos com doença celíaca, assim como seus responsáveis (em caso de menor de idade), profissionais da saúde envolvidos na assistência e gerenciamento desses pacientes na atenção primária e na atenção especializada à saúde, como médicos de família e comunidade, pediatras, geneticistas, nutricionistas, e outros profissionais da saúde que participam desse acompanhamento, além de gestores em saúde pública e privada, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ^{15,16}. O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de revisões sistemáticas, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário e foram adotadas ou adaptadas as recomendações já publicadas para as tecnologias em saúde para doença celíaca que se encontram disponíveis no SUS. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1 e nos relatórios de recomendação das tecnologias em saúde priorizadas para avaliação pela Conitec ^{29,30}.

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

- K90.0 Doença Celíaca

4. DIAGNÓSTICO

Os profissionais de saúde devem estar atentos às apresentações clínicas intestinais e extraintestinais da doença celíaca para realização do diagnóstico, principalmente em caso de parentes de primeiro grau. Testes sorológicos acompanhados de biópsia duodenal ainda são essenciais para confirmar o diagnóstico de doença celíaca ⁵.

4.1. Apresentação Clínica

Três formas de apresentação clínica da doença celíaca são conhecidas: intestinal, extraintestinal e assintomática ³¹⁻³⁴. As formas intestinal e extraintestinal não são autoexcludentes, logo um mesmo indivíduo pode manifestar achados compatíveis com ambas as apresentações.

4.1.1. Forma intestinal

A forma intestinal caracteriza-se pela presença de dor abdominal sem causa aparente, flatulência e diarreia crônica, geralmente acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. Além disso, pode haver diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, alteração de humor com irritabilidade ou apatia, vômitos e anemia. Essa forma clínica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca. Frequentemente desencadeada por infecção, a crise celíaca ocorre quando há retardo do diagnóstico e do tratamento, particularmente, entre o primeiro e o segundo ano de vida. Essa complicação, potencialmente fatal, é caracterizada por diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal por hipopotassemia e desnutrição grave, além de outras manifestações, como hemorragia e tetania ^{1-3,35}. Outras consequências da crise celíaca são disfunção neurológica e renal, acidose metabólica, hipoalbuminemia, alterações nos eletrólitos e perda de peso significativa ³⁴.

4.1.2. Forma extraintestinal

A forma extraintestinal caracteriza-se por quadro monossintomático ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, se presentes, ocupam um segundo plano. Manifestações extraintestinais da doença celíaca incluem a dermatite herpetiforme, baixa estatura, osteoporose, anemia por deficiência de ferro, artrite, dor de cabeça, fadiga, anormalidades hepáticas, mialgia, eventos adversos na gravidez, defeitos no esmalte do dente, entre outros ^{1,23,24,35}. Ademais, os pacientes podem apresentar atraso puberal, ataxia, epilepsia, neuropatia periférica, manifestações neuropsiquiátricas e alopecia³⁶. Fadiga crônica, comumente relatada por pacientes, ainda não foi adequadamente estudada e pode ocorrer como consequência da anemia ³⁷.

4.1.3. Forma assintomática

A forma assintomática se caracteriza por alterações histológicas da mucosa do intestino delgado, compatíveis com doença celíaca. A maioria desses casos é identificada por meio de programas de rastreamento da população geral. Alguns pacientes não apresentam achados clínicos que respondam à retirada de glúten da dieta. Entretanto, pessoas com a forma assintomática têm qualidade de vida reduzida, e sintomas menores como fadiga, deficiência de ferro, distúrbios de comportamento, entre outros sinais ^{1-3,35}.

4.2. Rastreamento e diagnóstico

4.2.1. Rastreamento sorológico

Os indivíduos que devem ser rastreados para a presença de doença celíaca compreendem aqueles que apresentam manifestações clínicas intestinais, extraintestinais (i.e., sintomáticos) ou que pertencem aos grupos de risco para doença celíaca descritos a seguir:

- Parentes de primeiro grau (sintomáticos ou assintomáticos) de pessoas com doença celíaca ³⁸;
- Portadores de doenças autoimunes, como diabetes melito tipo 1 ³⁹, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Sjögren, colestase autoimune e miocardite autoimune;
- Indivíduos com síndrome de Down, Turner ou Williams³⁴; e

- Indivíduos com síndrome do intestino irritável ⁴⁰.

Além disso, indivíduos sem a manifestação clínica característica da DC e que apresentem as condições descritas no Quadro 1 também possuem indicação de rastreamento sorológico para doença celíaca.

Quadro 1. Indicações de rastreamento sorológico para doença celíaca.

Indivíduos com indicação de rastreamento sorológico, sem a manifestação clínica característica da doença celíaca
Síndrome do intestino irritável
Elevação não explicada de transaminases
Sintomas crônicos do trato gastrointestinal sem história familiar de doença celíaca e sem história pessoal de doença autoimune
Colite microscópica
Tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves
Osteopenia ou osteoporose
Ataxia não explicada ou neuropatia periférica
Úlceras aftosas recorrentes ou defeitos no esmalte dentário
Infertilidade, abortamentos recorrentes, menarca tardia ou menopausa precoce
Síndrome da fadiga crônica
Pancreatite aguda ou crônica após exclusão de outras causas conhecidas
Epilepsia; cefaleia incluindo enxaqueca; transtornos de humor; déficit de atenção
Hipoesplenismo ou asplenia funcional
Psoríase
Síndrome de Down ou de Turner
Hemossiderose pulmonar
Nefropatia por Imunoglobulina A

Fonte: Adaptada de Al-Toma, et al. 2019 ³⁴.

É importante que o rastreamento sorológico e o diagnóstico sejam feitos em vigência de dieta com glúten ^{41,42}. Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão ser submetidos à confirmação diagnóstica por meio de endoscopia digestiva alta e biópsia de intestino delgado, bem como para acompanhamento do paciente com doença celíaca e para detectar transgressão à dieta isenta de glúten ³.

Os testes sorológicos mais sensíveis (92% a 100% em crianças e adultos) e específicos (91% a 100%) ^{43,44} que podem ser solicitados nos pacientes com suspeita clínica são o tTG IgA

^{45,46}. Apesar da sensibilidade e especificidade do rastreamento de doença celíaca em indivíduos assintomáticos com tTG IgA serem relativamente elevadas (71% e 93%, respectivamente), nenhum estudo avaliou os efeitos do rastreamento sobre morbidade, mortalidade ou qualidade de vida na população sem sintomas ⁴⁷.

Se a dosagem do tTG IgA for negativa (não reagente), o acometimento do indivíduo pela doença celíaca é pouco provável. Contudo, a deficiência de IgA é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos de tTG IgA.

Por este motivo, indica-se como testes diagnósticos iniciais da doença celíaca a dosagem sérica simultânea do tTG IgA e da IgA total ^{3,41,42}. Adicionalmente, em crianças com até 2 anos de idade e com suspeita de doença celíaca, recomenda-se o rastreamento sorológico por meio da dosagem de anticorpos anti gliadina deaminada (DGP) da classe da Imunoglobulina G (IgG) ³ (Portaria SECTICS/MS nº 10, de 17 de abril de 2023). O teste sorológico de DGP-IgG foi incorporado para essa população, devido à alta acurácia diagnóstica, enquanto para os deficientes de IgA a acurácia diagnóstica foi considerada moderada e de impacto clínico incerto.

O anticorpo anti-endomísio (EMA) da classe IgA é identificado por meio de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade em adultos (87% a 89%) e em crianças maiores de dois anos (88% a 100%), e alta especificidade (91% a 100% nas crianças e 99% em adultos) ^{43,48}. Entretanto, a dosagem do EMA requer o uso de uma técnica mais trabalhosa e onerosa e, por essa razão, não é recomendada ⁴⁹. Além disso, o teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco não foi incorporado ao SUS, por não fornecer diagnóstico conclusivo e ter elevado impacto orçamentário, não sendo, portanto, recomendado por este Protocolo (Portaria SECTICS/MS nº18, de 27 de abril de 2023).

Se houver forte suspeita de doença celíaca (Quadro 2), deve-se proceder com biópsia de duodeno por endoscopia digestiva alta (EDA), mesmo se o teste tTG IgA for negativo e a IgA total for normal. Os marcadores sorológicos não substituem o exame histopatológico realizado na peça obtida por biópsia do duodeno para diagnóstico de doença celíaca. Desse modo, conforme rastreamento sorológico, o diagnóstico de doença celíaca deve ser sempre confirmado por exame histológico de biópsia de duodeno por endoscopia digestiva alta ³. Contudo, parentes de primeiro grau sintomáticos e geneticamente susceptíveis podem ser dispensados de realizar a biópsia duodenal se apresentarem uma dosagem de tTG IgA 10 vezes acima do limite superior da normalidade e forem positivos para EMA, segundo diretrizes internacionais ^{38,46}.

A **Figura 2** mostra o fluxograma para o rastreamento e diagnóstico da doença celíaca. Ao receber paciente com manifestações clínicas intestinais ou extraintestinais, de grupos de risco, com indicação para rastreamento (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) ou forte suspeita de doença celíaca, deve-se realizar rastreamento sorológico, cujo teste pode variar conforme a

idade. Todos esses pacientes devem realizar as dosagens de tTG IgA e IgA total. Para os indivíduos com resultado de dosagem de tTG-IgA positivo, deve-se proceder com a realização de endoscopia digestiva alta e biópsia.

Os pacientes maiores de dois anos de idade, que apresentem teste de dosagem de tTG-IgA negativo e IgA total normal ou que apresentem teste de dosagem de tTG-IgA negativo e deficiência total de IgA devem ser testados para DPG IgG e, se este resultado for positivo, devem ter o diagnóstico confirmado por endoscopia digestiva alta e biópsia. Caso o resultado do teste de DPG IgG seja negativo, assume-se que a criança não tem DC e a investigação diagnóstica continua para outras condições.

Pacientes maiores de dois anos de idade, que apresentem resultado negativo para tTG-IgA, não têm indicação para realização de DPG-IgG. Se estes pacientes apresentarem resultados negativos para tTG-IgA, assume-se que eles não têm DC e a investigação continua para outras condições.

4.2.2. Endoscopia Digestiva Alta e Biópsia de duodeno

A confirmação por biópsia duodenal é o padrão-ouro^{51,59} para o diagnóstico correto em crianças e adultos, exceto quando houver contraindicação à EDA (por exemplo, indivíduos com distúrbios de coagulação e gestantes). Deve-se realizar biópsia da mucosa duodenal em: (1) pacientes com sintomas e sorologia positiva (reagente); (2) pacientes com forte suspeita clínica (**Quadro 2**), independente do resultado da sorologia ; e (3) indivíduos sem a manifestação clínica característica da doença celíaca com indicação de rastreamento sorológico (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) e resultado do rastreamento sorológico positivo.

As indicações de biópsia de duodeno, independentemente do resultado de rastreamento sorológico, são descritas no Quadro 2³⁴.

Quadro 2. Indicações de endoscopia digestiva alta e biópsia de duodeno mesmo se a sorologia para doença celíaca for negativa³⁴.

Sinais ou sintomas
Diarreia crônica não sanguinolenta
Diarreia com má absorção ou associada à perda de peso
Anemia por deficiência de ferro na ausência de outras causas
Sintomas do trato gastrointestinal com história familiar de doença celíaca
Sintomas do trato gastrointestinal em paciente com doença autoimune ou deficiência de Imunoglobulina A
Baixa estatura em crianças
Dermatite herpetiforme comprovada por biópsia cutânea
Ileostomia ou colostomia com alto débito inexplicado

Fonte: Al-Toma, et al. 2019³⁴.

Em relação às biópsias intestinais, para que a interpretação histológica do fragmento seja fidedigna, é fundamental o intercâmbio entre os médicos patologista e endoscopista, responsável direto do paciente, de preferência experiente em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica. A orientação quanto ao manuseio do fragmento de biópsia pelo endoscopista e a inclusão correta deste material em parafina pelo histotecnologista são de extrema importância para a avaliação anatomopatológica dos fragmentos biopsiados ⁵⁰.

À endoscopia com luz branca convencional, o duodeno de pacientes com doença celíaca pode apresentar diminuição ou perda das pregas circulares, serrilhamento da mucosa, fissuras proeminentes e mucosa em padrão de mosaico. Contudo, a ausência desses achados não deve impedir a realização da biópsia duodenal quando indicada ⁵¹.

Os pré-requisitos para realização do exame histológico das biópsias de duodeno por endoscopia digestiva alta ^{3,41} são:

- Ao menos seis fragmentos da mucosa intestinal, incluindo dois fragmentos do bulbo duodenal e quatro da segunda porção do duodeno ^{3,41,52}.
- Os fragmentos de biópsias devem ser fixados em solução de formalina, sendo os fragmentos do bulbo e segunda porção acondicionadas em frascos separados e com a devida identificação.

A lesão histológica clássica da doença celíaca consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos ⁵⁰.

Inicialmente, observou-se a progressão da lesão da mucosa de intestino delgado na doença celíaca, segundo a Classificação de Marsh de 1992 ⁵⁰, que posteriormente foi modificada por Oberhuber et al., 1999 ⁵³, que subdividiram a classificação Tipo 3 de Marsh, e estabeleceram o número de linfócitos intraepiteliais da biópsia, que naquela época localizava-se no jejuno. Com essa modificação proposta, o limite de 40 linfócitos intraepiteliais/100 enterócitos para às biópsias jejunais ⁵⁴ estaria ultrapassado o limite superior de normalidade de 25 linfócitos intraepiteliais/100 enterócitos para a biópsia de duodeno.

No sentido de simplificar, padronizar e aumentar a reprodutibilidade do trabalho dos patologistas, foi proposta uma nova versão de classificação histológica da mucosa duodenal⁵⁵, que obteve elevada concordância entre os patologistas ^{56,57}. Nessa nova versão, a classificação Marsh-Oberhuber era usada como referência para a correspondente Corraza e Villanacci, como

segue: Grau A equivale à tipo 1 e 2 Marsh-Oberhuber; Grau B1 equivale à tipo 3a e 3b Marsh-Oberhuber; e Grau B2 equivale à tipo 3c Marsh-Oberhuber⁵⁶.

Contudo, a subdivisão do tipo Marsh 3 proposta por Oberhuber foi contestada por Marsh et al. 2015, uma vez que a microscopia eletrônica revelou que as lesões 3a, 3b e 3c apresentavam o mesmo grau de atrofia ^{58,59}, e a modificação de Oberhuber foi considerada um acréscimo desnecessário ⁶⁰.

Sendo assim, a histologia da biopsia do intestino delgado, que atualmente é realizada no duodeno, é classificada segundo Marsh (tipo 0, tipo 1, tipo 2 ou tipo 3, sem subdivisão), ⁵⁰ ou segundo Corraza e Villanacci (**Figura 1**).

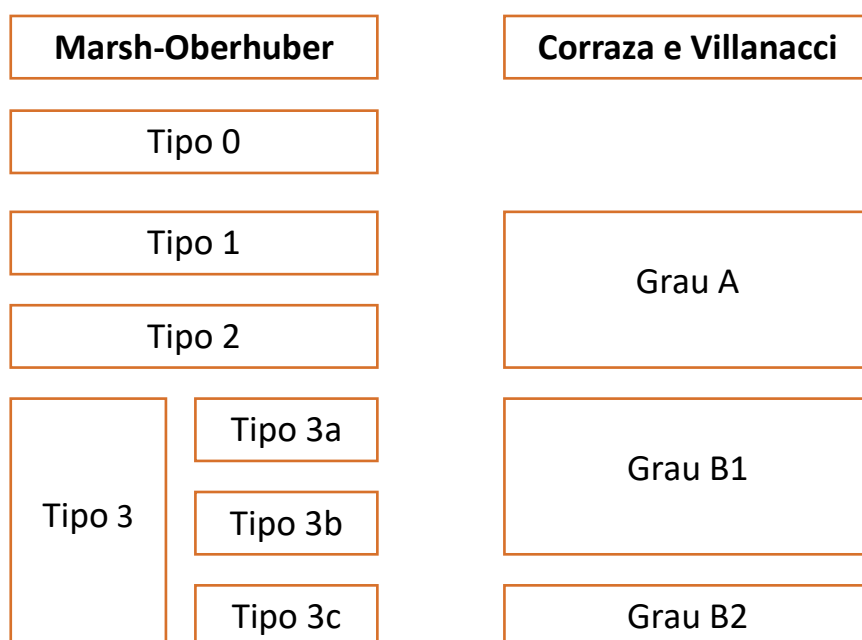


Figura 1. Comparação entre a classificação de Marsh-Oberhuber e a de Corraza e Villanacci.

Legenda: **Tipo 0:** fragmento sem alterações histológicas (normal) com até 40 linfócitos intraepiteliais a cada 100 células epiteliais da amostra estudada; **Tipo 1:** arquitetura da mucosa é normal e mais de 40 linfócitos intraepiteliais a cada 100 células epiteliais; **Tipo 2:** alargamento das criptas e mais de 40 linfócitos intraepiteliais a cada 100 células epiteliais; **Tipo 3:** algum grau de atrofia das vilosidades, hipertrofia críptica e mais de 40 linfócitos intraepiteliais a cada 100 células epiteliais; **Tipo 3a:** atrofia leve das vilosidades; **Tipo 3b:** atrofia acentuada das vilosidades; **Tipo 3c:** ausência de vilosidades.

De acordo com essas classificações, o diagnóstico da doença celíaca pelo exame histológico da mucosa duodenal consiste na presença de atrofia da vilosidade do intestino delgado associada a aumento da concentração de linfócitos intraepiteliais, que deve ser superior a 25 linfócitos intraepiteliais para cada 100 enterócitos ⁶¹.

Caso o indivíduo apresente sinais e sintomas altamente característicos de doença celíaca, a sorologia tTG IgA seja positiva (reagente), o IgA seja normal e o exame histopatológico do duodeno seja normal (**Figura 2**), o resultado da dosagem de tTG IgA pode ser considerado um falso positivo. Neste caso, o exame histopatológico deve ser revisado e, se não houver lesão histológica característica de doença celíaca, deve-se considerar a possibilidade de acometimento não uniforme do duodeno e indicar nova biópsia. Se novamente o padrão histológico não for característico de doença celíaca, a doença é pouco provável ⁴¹.

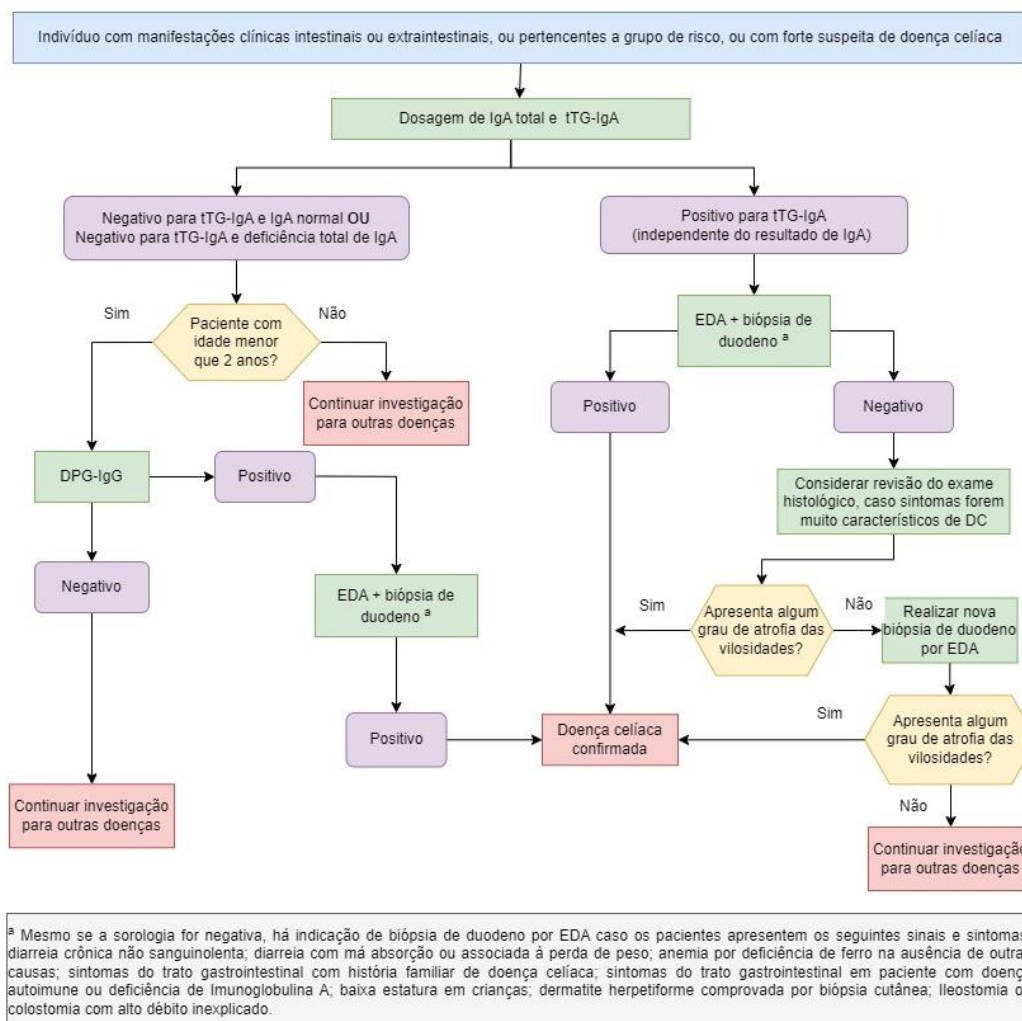


Figura 2. Fluxograma de rastreamento e diagnóstico de doença celíaca.

Legenda: **EDA**: endoscopia digestiva alta; **tTG-IgA**: anticorpos anti transglutaminase tecidual da classe Imunoglobulina A; **DPG-IgG**: anti gliadina deaminada da Imunoglobulina G

^a Pacientes com algum distúrbio de coagulação e pacientes grávidas não devem ser submetidos à endoscopia por causa da sedação.

O diagnóstico de doença celíaca é confirmado quando a sorologia é positiva e a biópsia duodenal tem características histológicas seguramente compatíveis com doença celíaca, isto é,

linfocitose intraepitelial, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades, sendo que tais exames foram coletados quando o paciente estava em dieta contendo glúten ⁴¹.

As exceções para essa regra seriam os pacientes com algum distúrbio de coagulação e pacientes grávidas, que não poderiam ser submetidos à endoscopia por causa da sedação ⁴¹. Nestes casos, devem ser considerados a história clínica, o resultado dos testes sorológicos e a resposta à dieta isenta de glúten (DIG) ⁴⁵. Estes fatores também são considerados no diagnóstico com a demonstração de mudanças características da histologia da mucosa intestinal.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os indivíduos com suspeita e diagnóstico confirmado de doença celíaca.

Para a realização do rastreamento e confirmação diagnóstica, devem ser incluídos os indivíduos que apresentarem, conforme descrito no item “Rastreamento e diagnóstico”:

- Manifestações clínicas intestinais, extraintestinais ou que pertencem aos grupos de risco para doença celíaca;
- Indicação de rastreamento sorológico para doença celíaca, mesmo que assintomáticos;
- Forte suspeita clínica de doença celíaca, independentemente dos testes de sorologia.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que inicialmente foram rastreados para doença celíaca, mas que não obtiveram confirmação diagnóstica, devem ser excluídos do tratamento e monitoramento previstos neste Protocolo.

Nota: Este Protocolo não contempla pacientes com alergia ao trigo e pacientes com sensibilidade ao glúten não celíaca.

7. CASOS ESPECIAIS

O resultado da dosagem de tTG IgA pode indicar um falso-positivo, em caso de baixas concentrações do anticorpo IgA. Possíveis causas para isso incluem hipergamaglobulinemia, doenças autoimunes, doença hepática crônica, doença congestiva do coração e infecções entéricas. Nesse caso, deve-se verificar se o paciente estava de fato em dieta contendo glúten quando realizou o exame e repeti-los.

No caso de crianças com menos de 2 anos de idade e deficiência de IgA, é necessária continuar a investigação diagnóstica por meio da dosagem de IgG anti gliadina deaminada ³⁴.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Atualmente, a única abordagem terapêutica comprovadamente eficaz para a DC é a DIG. Dessa forma, pacientes devem ser orientados a evitar alimentos derivados de trigo, cevada e centeio, entre outros, que podem ser contaminados pelo glúten na cadeia produtiva ⁶². A orientação inclui o uso de utensílios de cozinha e aparelhos de cozimento separados para evitar a contaminação por glúten ⁶².

Ressalta-se que não há comprovação de que o glúten faça mal a crianças e adultos sem DC. A retirada do glúten da dieta é uma recomendação somente para pessoas diagnosticadas com doença celíaca ou outra condição relacionada ao glúten ⁶³.

8.1. Dieta isenta de glúten

A adesão a uma DIG é o único tratamento disponível atualmente para doença celíaca ⁶⁴. Logo, o tratamento consiste na exclusão de alimentos que contenham trigo, centeio e cevada da dieta do paciente por toda sua vida ⁶⁵. A dieta é restritiva, difícil e permanente, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família. Ainda assim, a adoção da DIG deve ser rigorosa, pois a falta de tratamento pode desencadear um estado de refratariedade ao tratamento ⁶⁶.

Pacientes com doença celíaca devem ser orientados a evitar também alimentos derivados de cereais isentos de glúten e que podem ser contaminados durante a cadeia produtiva dos alimentos, como milho e aveia. Entretanto, cabe destacar que, após o processamento final, a aveia que não foi contaminada por glúten é segura, a não ser para uma pequena porcentagem de pacientes que podem ser sensíveis ao alimento ³⁴.

A susceptibilidade de pessoas com DC à contaminação pelo glúten na alimentação varia de caso a caso. De forma geral, alimentos com o rótulo de “não contém glúten” não podem ultrapassar 20 ppm de glúten em sua composição, e são considerados seguros para pacientes com DC ⁶². De uma maneira geral, o risco de contaminação cruzada pelo glúten é recorrente para pessoas vivendo com doença celíaca e com prejuízos a vida desses pacientes ^{28,67}. A frequência de contaminação cruzada foi estimada em 13,2% em produtos industriais e em 41,5% em produtos

não industriais, o que demonstra que produtos industriais com rotulagem “não contém glúten” têm menos contaminação cruzada do que produtos alimentícios não industrializados⁶⁷. Argumenta-se que legislações e certificação para alimentos sem glúten são importantes para a segurança alimentar de pessoas com doença celíaca^{67,68}. No Brasil, os rótulos “contém glúten” e “não contém glúten” são obrigatórios para todos os produtos industrializados ⁶⁴.

Recomenda-se a adoção de cuidado multidisciplinar aos indivíduos com doença celíaca ⁶⁹. É altamente desejável que haja disponibilidade de nutricionistas com especialidade em doença celíaca para avaliar a possibilidade de deficiências nutricionais e para educação alimentar dos pacientes para a manutenção da DIG ³⁴.

8.2. Possíveis barreiras à adesão a DIG

Como mencionado, a DIG é restritiva e pode ser bastante desafiadora para o paciente. Um estudo observacional com pacientes pediátricos em São Paulo mostrou que 20% deles não aderiram completamente à DIG. Razões para transgressão são alto custo da DIG ^{28,70-72}, baixa palatabilidade, falta de disponibilidade de produtos sem glúten, participação de eventos sociais, além de escolha própria ⁶⁴.

O diagnóstico precoce e educação alimentar e nutricional contínua, com modelo de cuidado multidisciplinar, são essenciais para promover adesão à DIG ²³. As limitações que a DIG impõe podem diminuir não somente a adesão ao tratamento, mas também a satisfação entre indivíduos com doença celíaca ⁶⁴.

8.3. Manifestações clínicas associadas à não adesão à DIG

Embora a adesão à DIG melhore a absorção de nutrientes, a dieta em si pode ter limitações em valor nutricional. Deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção de macronutrientes e micronutrientes incluem deficiências de ferro, folato, vitamina B12, vitamina D, cálcio, zinco e cobre ^{34,73}. Casos de osteoporose também podem ocorrer em pacientes com doença celíaca ⁷⁴. Destaca-se, também, que a DIG geralmente tem pouca fibra, o que pode provocar constipação ⁶².

No caso de diagnóstico tardio, pode haver alteração da permeabilidade da membrana intestinal por longo período, o que permite a absorção de macromoléculas, desencadeando quadro de hipersensibilidade alimentar, além de manifestações alérgicas⁷⁵. Esse quadro deve ser

considerado quando o indivíduo não responde adequadamente à DIG e apresenta negatividade nos exames sorológicos para doença celíaca.

O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases, a depender do grau de acometimento. Por isso, deve-se verificar a intolerância temporária à lactose e à sacarose, que revertem após cerca de dois meses de tratamento, com a normalização das vilosidades ⁶⁶. Da mesma forma, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado pode estar presente como doença secundária.

Há relatos de uma série de manifestações não malignas associadas à doença celíaca, como osteoporose, surgimento de outras doenças autoimunes, esterilidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos ⁷⁶. Entre as doenças malignas, são relatadas associações com o adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma intestinal de células T e carcinoma de esôfago e faringe ^{77,78}. Nesses casos, a conduta seria tratar as complicações malignas e não malignas individualmente, além de manter a DIG.

O risco dessas manifestações está associado a não adesão à DIG e ao diagnóstico tardio ⁷⁹. Portanto, justifica-se a prescrição de DIG por toda a vida para todos os indivíduos com doença celíaca, independentemente das manifestações clínicas.

Pequena proporção dos pacientes com doença celíaca pode também apresentar alergia ao trigo. Pacientes com doença celíaca e com alergia ao trigo ou dermatite herpetiforme não devem utilizar produtos contendo trigo seja por via cutânea, seja por via respiratória ⁸⁰.

Uma apresentação rara da doença é a crise celíaca, caracterizada por progressão aguda ou rápida de sintomas no trato gastrointestinal com desidratação grave, disfunção neurológica e renal, acidose, hipoalbuminemia, distúrbios eletrolíticos e perda importante de peso ⁶². Tal evolução pode requerer hospitalização ou nutrição parenteral ⁶².

O tratamento de tais manifestações graves de doença celíaca pode incluir internação com hidratação intravenosa, reposição de eletrólitos e início de DIG, além de, possivelmente, tratamento nutricional ou com corticosteroides, a depender das manifestações apresentadas ³⁴.

8.4. Benefícios esperados da DIG

Com a instituição da DIG, espera-se a normalização histológica da mucosa intestinal, assim como das manifestações clínicas ⁷⁵. A adesão à DIG está associada à redução do risco de doença cardiovascular e malignidades associadas à doença celíaca ⁸¹⁻⁸³. Em caso de indivíduos com excesso de peso, a DIG pode auxiliar na obtenção de peso ideal ⁸⁴.

A exclusão de alimentos contendo trigo, cevada e centeio promove a remissão dos sintomas e das características histológicas e sorológicas, melhora a qualidade de vida e reduz a mortalidade ^{64,85,86}.

9. MONITORAMENTO

Após o diagnóstico confirmatório de doença celíaca, o paciente, incluindo os cuidadores quando se tratar de criança, deve ser acompanhado por médico e nutricionista a cada três a seis meses no primeiro ano e anualmente após o primeiro ano e estabilização dos exames. Ao diagnóstico de doença celíaca, devem ser solicitados glicemia de jejum, hemograma completo e dosagens séricas de ferritina, vitamina B12, hormônio tireoestimulante (TSH), T4, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), cálcio e fósforo. Caso haja alteração nesses exames, a anemia por deficiência de ferro deve ser tratada com suplementação de ferro ⁷³, sempre na vigência da DIG. Concomitantemente, deve-se repor os micronutrientes, como cálcio e fósforo, ou vitaminas deficientes ⁷⁴. Caso exista alteração da função tireoideana, deve-se investigar a vigência de tireoidite de Hashimoto, a qual deve ser tratada. Aumentos nas dosagens de TGO e TGP podem estar presentes no momento do diagnóstico. Após alguns meses de tratamento com DIG, estas alterações devem desaparecer.

Existem algumas abordagens para verificar a adesão à DIG como avaliação clínica, revisão da dieta, sorologia, marcadores bioquímicos e biópsia de acompanhamento ³⁴.

A avaliação clínica compreende verificar se os sintomas estão controlados e se a qualidade de vida melhorou. Essa abordagem envolve status nutricional, altura e peso ³⁴. Revisão da dieta pode ser feita com questionários avaliando a adesão autorreferida à DIG. Tais instrumentos podem auxiliar na exclusão do consumo não intencional de glúten, além de contribuir para orientação ao paciente ³⁴.

No caso de não adesão à dieta totalmente isenta de glúten, o paciente deve ser reorientado por médico e nutricionista acerca da importância da realização da dieta e do aparecimento de complicações não malignas ou malignas, caso a dieta não seja obedecida. Se os sintomas persistirem, deve-se verificar se a dieta está realmente sendo realizada, pois o principal motivo da manutenção dos sintomas é a não obediência à dieta totalmente sem glúten.

Dosagem sérica de tTG IgA deve ser repetida seis meses após o início da DIG. No início do acompanhamento, a sorologia pode ser realizada no momento do diagnóstico, após três meses, após seis meses e após um ano ³⁴. Após esse período, a sorologia e os exames de acompanhamento

podem ser realizados anualmente ³⁴. Os anticorpos associados com a doença celíaca são dependentes de glúten, de forma que, se o paciente aderir à dieta por meses, espera-se que os valores diminuam em comparação com a avaliação inicial. Caso essa redução não ocorra, existe uma suspeita de contaminação por glúten ³⁴.

Não há necessidade de realizar biópsia de rotina para todos os pacientes³⁴. Aconselha-se realizar biópsia de acompanhamento em adultos de um a dois anos após o início da DIG com a finalidade de verificar cicatrização da mucosa, especialmente em pacientes com mais de 40 anos e com sintomas iniciais mais severos ³⁴. Ademais, a biópsia de acompanhamento seria necessária somente em pacientes com doença celíaca e sorologia negativa, pois essa seria a única maneira de confirmar resposta à DIG ³⁴.

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento.

A identificação dos sinais e sintomas de doença celíaca na Atenção Primária à Saúde, bem como a realização de treinamentos para capacitação dos profissionais são de suma importância para o diagnóstico precoce e o tratamento adequados.

Os gestores estaduais, distritais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, devem estruturar a rede, estabelecer os fluxos e definir os serviços para o atendimento dos pacientes conforme as recomendações deste Protocolo.

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

Os procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS⁸⁷ contemplados neste PCDT estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Códigos de procedimentos conforme Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Código procedimento	Descrição
02.09.01.003-7	Esofagogastroduodenoscopia
02.02.03.118-7	Dosagem de anticorpos antitransglutaminase recombinante humano IgA
02.02.03.015-6	Dosagem de Imunoglobulina A (IgA)

Fonte: SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

87

11. REFERÊNCIAS

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* janeiro de 2002;346(3):180–8.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* janeiro de 2013;62(1):43–52.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* maio de 2013;108(5):656–76; quiz 677.
4. Arámburo-Gálvez JG, Beltrán-Cárdenas CE, Geralda André T, Carvalho Gomes I, Macêdo-Callou MA, Braga-Rocha EM, et al. Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. *Medicina (Kaunas).* abril de 2020;56(4).
5. Muniz JG, Sdepanian VL, Fagundes Neto U. Prevalence of genetic susceptibility for celiac disease in blood donors in São Paulo, Brazil. *Vol. 53, Arquivos de Gastroenterologia . sciELO ; 2016. p. 267–72.*
6. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, et al. Celiac Disease: What’s New about It? *Digestive Diseases.* 2008;26(2):121–7.
7. 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.
8. Selleski N, Almeida LM, Almeida FC de, Pratesi CB, Nóbrega YK de M, Gandolfi L. Prevalence of celiac disease predisposing genotypes, including HLA-DQ2.2 variant, in Brazilian children. *Vol. 55, Arquivos de Gastroenterologia . sciELO ; 2018. p. 82–5.*
9. 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.* janeiro de 2012;54(1):136–60.
10. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* junho de 2018;16(6):823-836.e2.
11. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janeiro de 2007;19(1):43–9.
12. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado lêda, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZ de A, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil . *Vol. 67, Clinics . sciELO ; 2012. p. 1013–8.*

13. Melo SBC, Fernandes MIM, Peres LC, Troncon LEA, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci.* maio de 2006;51(5):1020–5.
14. Pereira MAG, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AOMC, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 28 de outubro de 2006;12(40):6546–50.
15. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* março de 2000;95(3):689–92.
16. da Silva Kotze LM, Nishihara RM, Kotze LR, da Rosa Utiyama SR. Celiac disease in older Brazilians. Vol. 59, *Journal of the American Geriatrics Society.* United States; 2011. p. 1548–50.
17. Rashtak S, Murray JA. Celiac disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* setembro de 2009;38(3):433–46.
18. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients.* outubro de 2015;7(10):8733–51.
19. Bürgin-Wolff A, Mauro B, Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol.* janeiro de 2013;13:19.
20. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology.* abril de 2005;128(4 Suppl 1):S47–51.
21. de Freitas IN, Sipahi AM, Damião AOMC, de Brito T, Caçado ELR, Leser PG, et al. Celiac disease in Brazilian adults. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(4):430–4.
22. Trabulsi LR, Toledo MR, Kitagawa SM, Candeias JA. Diarrheal disease in children in São Paulo. *Kansenshogaku Zasshi.* março de 1988;62 Suppl:97–104.
23. Rodrigues M, Yonamine GH, Fernandes Satiro CA. Rate and determinants of non-adherence to a gluten-free diet and nutritional status assessment in children and adolescents with celiac disease in a tertiary Brazilian referral center: a cross-sectional and retrospective study. *BMC Gastroenterol.* janeiro de 2018;18(1):15.
24. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* outubro de 2015;12(10):561–71.
25. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M, et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 9 de março de 2007;7:8.
26. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol.* abril de 2007;13(15):2153–9.
27. Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE, Melton LJ 3rd, Lahr BD, Van Dyke CT, et al. The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* julho de 2010;32(2):261–9.
28. Falcomer AL, Luchine BA, Gadelha HR, Szelmenczi JR, Nakano EY, Farage P, et al. Worldwide public policies for celiac disease: are patients well assisted? *Int J Public Health.* julho de 2020;65(6):937–45.
29. Ministério da Saúde (Brasil), SECTICS, DGITS, CGATS. Teste anti gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos [Internet]. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2023 [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230418_Relatorio_814_Antigliadina_Doena_celiaca.pdf
30. Ministério da Saúde (Brasil), SECTICS, DGITS, CGATS. Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco [Internet]. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2023 [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230428_relatorio-genotipagem_hla-dq2_dq8_doenca_celiaca_secretariol_815_2023.pdf

31. Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes Neto U. [Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day]. *Arq Gastroenterol.* 1999;36(4):244–57.
32. Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. [Celiac disease: clinical characteristics and methods used in the diagnosis of patients registered at the Brazilian Celiac Association]. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(2):131–8.
33. Adams DH. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. *Gut.* agosto de 2007;56(8):1175.
34. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* junho de 2019;7(5):583–613.
35. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* fevereiro de 2001;120(3):636–51.
36. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients.* junho de 2018;10(6):755.
37. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Lundin KEA. Fatigue as an Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* novembro de 2018;10(11).
38. Lopes LHC, Muniz JG, Oliveira RP, Sdepanian VL. Celiac Disease in Brazilian First-degree Relatives: The Odds Are Five Times Greater for HLA DQ2 Homozygous. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* maio de 2019;68(5):e77–80.
39. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics.* julho de 2015;136(1):e170-6.
40. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* janeiro de 2017;112(1):65–76.
41. 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.* 1º de agosto de 2014;63(8):1210 LP – 1228.
42. Kelly C. Diagnosis of celiac disease in adults. *UpToDate.* 2020.
43. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janeiro de 2005;40(1):1–19.
44. Maglione M, Okunogbe A, Ewing B. Diagnosis of Celiac Disease [Internet]. Em: *Comparative Effectiveness Reviews*, no 162. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
45. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* julho de 2016;63(1):156–65.
46. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janeiro de 2020;70(1):141–56.
47. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* março de 2017;317(12):1258–68.
48. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* abril de 1999;94(4):888–94.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 307, DE 17 DE SETEMBRO DE 2009(*). Brasília; 2009.

50. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. janeiro de 1992;102(1):330–54.
51. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. março de 2019;48(1):19–37.
52. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. abril de 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
53. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. outubro de 1999;11(10):1185–94.
54. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol*. maio de 2002;55(5):393–4.
55. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. junho de 2005;58(6):573–4.
56. 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*. julho de 2007;5(7):838–43.
57. Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P, Gyimesi J, et al. Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS*. março de 2018;126(3):208–14.
58. N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(2):99–109.
59. Marsh MN, Johnson MW, Rostami K. Rebutting Oberhuber- Again. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(4):303–5.
60. Ensari A, Marsh MN. Diagnosing celiac disease: A critical overview. *Turk J Gastroenterol*. maio de 2019;30(5):389–97.
61. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am*. março de 2019;48(1):39–51.
62. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. junho de 2019;7(5):583–613.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção à Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. Brasília; 2019.
64. do Nascimento AB, Fiates GMR, dos Anjos A, Teixeira E. Gluten-free is not enough-- perception and suggestions of celiac consumers. *Int J Food Sci Nutr*. junho de 2014;65(4):394–8.
65. Sdepanian VL, Scaletsky IC, Fagundes-Neto U, Batista de Moraes M. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janeiro de 2001;32(1):65–70.
66. Beyer P. Terapia clínica nutricional para distúrbios do trato gastrintestinal baixo. Em: Krause alimentos, nutrição & dietoterapia. 10 ed. São Paulo: Roca; 2002. p. 643–70.
67. Falcomer AL, Santos Araújo L, Farage P, Santos Monteiro J, Yoshio Nakano E, Puppini Zandonadi R. Gluten contamination in food services and industry: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(3):479–93.
68. Farage P, de Medeiros Nóbrega YK, Pratesi R, Gandolfi L, Assunção P, Zandonadi RP. Gluten contamination in gluten-free bakery products: a risk for coeliac disease patients. *Public Health Nutr*. fevereiro de 2017;20(3):413–6.
69. Fragozo Abelo T, Díaz Lorenzo T, Pérez Ramos E, Milán Pavón R, Luaces Fragozo E. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2002;18(3).

70. Mogul D, Nakamura Y, Seo J, Blauvelt B, Bridges JFP. The unknown burden and cost of celiac disease in the U.S. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* abril de 2017;17(2):181–8.
71. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, Cantin I, Rashid M, Roberts KC, et al. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet.* fevereiro de 2013;26(1):10–23.
72. MacCulloch K, Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatr Child Health.* junho de 2014;19(6):305–9.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IEstratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro [Internet]. Brasília; 2019.
74. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IEstratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Osteoporose [Internet]. Brasília; 2019.
75. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(1):7–20.
76. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* maio de 1996;412:68–75.
77. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA.* março de 2002;287(11):1413–9.
78. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine.* setembro de 2015;94(38):e1612.
79. Siqueira Neto JI, Costa ACLV, Magalhães FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* dezembro de 2004;62(4):969–72.
80. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, et al. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* outubro de 2019;11(10).
81. Olén O, Askling J, Ludvigsson JF, Hildebrand H, Ekbom A, Smedby KE. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis.* novembro de 2011;43(11):862–8.
82. Lebowitz B, Granath F, Ekbom A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012/11/28. fevereiro de 2013;37(3):332–9.
83. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* setembro de 2004;329(7468):716–9.
84. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *Eur J Intern Med.* junho de 2012;23(4):384–8.
85. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* abril de 2008;108(4):661–72.
86. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* abril de 2010;7(4):204–13.
87. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus.gov. 2020. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca. A elaboração do PCDT da Doença Celíaca iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) e a reunião de escopo realizada em 04 de novembro de 2019.

O grupo elaborador deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS). Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, os quais foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia à reunião de escopo.

Os trabalhos foram conduzidos considerando as Diretrizes Metodológicas para elaboração de PCDT. Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 1.149, de 11 de novembro de 2015) e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo. Foram estabelecidas duas questões de pesquisa relativas ao diagnóstico, referentes a:

1. Avaliação da incorporação de anti-gliadina deaminada IgG para pacientes com deficiência de IgA ou crianças menores de 2 anos de idade.

2. Avaliação da incorporação de genotipagem do HLA DQ2 e HLA DQ8.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Doença Celíaca foi apresentada na 106ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 16 de maio de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Na reunião, foram solicitados ajustes nas Figura 1 e 2.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PIRO (Figura A). O restante do texto foi atualizado conforme as diretrizes médicas internacionais, encontradas por meio de busca sistemática da literatura e conselho dos especialistas. O texto redigido e revisado por especialistas na Doença Celíaca, e então por técnicos do Ministério da Saúde.

P	População de interesse
I	Teste índice
R	Teste referência
O	Desfechos

Figura A. Acrônimo para definição das perguntas de pesquisa.

Durante a reunião de escopo deste PCDT duas questões de pesquisa foram definidas (**Quadro A**). Os relatórios técnicos finais contêm os métodos e resultados dos pareceres técnico-científico, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário no SUS, os quais

subsidiaram as recomendações finais da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

Quadro A. Questões PIRO priorizadas para elaboração do Protocolo.

P I R O	Pergunta	Relatório técnico final	Recomendação
1	<p>População: pacientes com deficiência de IgA ou crianças menores de 2 anos de idade.</p> <p>Teste-índice: tTG-IgA → <u>IgG anti gliadina deaminada</u> → EDA + biópsia.</p> <p>Teste-referência: tTG-IgA → EDA + biópsia.</p> <p>Desfecho: acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.</p>	<p>Brasil/ Ministério da Saúde. Relatório nº 814/2023: Teste de anti gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca e pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos. 2023. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230418_Relatorio_814_Antigliadina_Doena_celica.pdf>. Acesso em: maio de 2023.</p>	<p>Favorável à incorporação da tecnologia apenas para pacientes com suspeita de doença celíaca menores de dois anos.</p>
2	<p>População: pacientes pertencentes aos grupos de risco com sorologia negativa e/ou biópsia negativa.</p> <p>Teste-índice: genotipagem do haplótipo HLA DQ2 e DQ8.</p> <p>Teste-referência: anticorpo antitransglutaminase IgA sérico e biópsia de duodeno por EDA periodicamente.</p> <p>Desfecho: acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo; EDAs evitadas.</p>	<p>Brasil/ Ministério da Saúde. Relatório nº 815/2023: Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco. 2023. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230428_relatorio-genotipagem_hla-dq2_dq8_doenca_celiaca_secretariol_815_2023.pdf>. Acesso em: maio de 2023.</p>	<p>Não favorável à incorporação da tecnologia.</p>

EDA: endoscopia digestiva alta; **PIRO:** População; Teste-índice; Teste-referência; Outcome; **VPP:** valor preditivo positivo; **VPN:** valor preditivo negativo.

APÊNDICE 2- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
XX	-	Teste de antigliadina deaminada IgG para crianças com até 2 anos de idade e com suspeita de doença celíaca (Portaria SECTICS/MS nº 10, de 17 de abril de 2023)	Teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco (Portaria SECTICS/MS nº 18, de 27 de abril de 2023)
Portaria SAS/MS nº 1.149, de 11/11/2015	Atualização do documento	-	-
Portaria SAS/MS nº 307, de 17/09/2009	Primeira versão	-	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136