

Quanto há de doença celíaca na síndrome dispéptica?

How much of celiac disease is in dyspeptic syndrome?

Manoela Aguiar Cruz¹, Nicolau Gregori Czczeko¹, Leticia Elizabeth Augustin Czczeko Rutz¹, Ronaldo Mafia Cuenca², Rafael Dib Possiedi³, Orlando Jorge Martins Torres⁴

RESUMO

Introdução: A doença celíaca é uma condição autoimune desencadeada pela ingestão e/ou contato com o glúten em indivíduos geneticamente predispostos. A síndrome dispéptica, por outro lado, é caracterizada por sintomas digestivos superiores crônicos. A relação entre estas duas condições é o foco principal deste estudo.

Objetivo: Investigar a prevalência da doença celíaca em pacientes com síndrome dispéptica com base da análise de características epidemiológicas, endoscopia digestiva alta, histologia duodenal e sorologia.

Métodos: Revisão narrativa feita com informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês, e analisada durante o período de janeiro de 2022 a novembro de 2023. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed e Scopus utilizando os seguintes termos: “dispepsia, doença celíaca, glúten, prevalência” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, foi realizada a leitura da íntegra dos textos incluindo 18 artigos.

Resultados: A idade média dos pacientes com dispepsia foi de 45,13 anos e o sexo feminino foi predominante. Os sintomas associados ao glúten foram relatados em 6%. O anticorpo antitransglutaminase foi positivo com prevalência estimada de 1,5%. Considerando a amostra brasileira de 100 pacientes, o diagnóstico de doença celíaca foi prevalente em 3%.

Conclusão: Embora a prevalência de doença celíaca em pacientes dispépticos possa ser maior do que na população em geral, os resultados são variáveis e dependem de vários fatores, incluindo metodologias de teste e características regionais. Esta revisão também ressalta a importância de abordagem individualizada na investigação da doença celíaca em pacientes dispépticos, considerando aspectos como história familiar, sintomas relacionados ao glúten e comorbidades autoimunes.

PALAVRAS-CHAVE: Dispepsia. Doença celíaca. Glúten. Prevalência.

Mensagem Central

A doença celíaca é condição autoimune desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. A síndrome dispéptica, por outro lado, é caracterizada por sintomas digestivos superiores crônicos. A relação entre estas duas condições é o foco principal deste estudo.

Perspectiva

Embora a prevalência de doença celíaca em pacientes dispépticos possa ser maior do que na população em geral, os resultados são variáveis e dependem de vários fatores, incluindo metodologias de teste e características regionais. Esta revisão ressalta a importância de abordagem individualizada na investigação da doença celíaca em pacientes dispépticos, considerando aspectos como história familiar, sintomas relacionados ao glúten e comorbidades autoimunes.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is an autoimmune condition triggered by the ingestion of and contact with gluten in genetically predisposed individuals. Dyspeptic syndrome, on the other hand, is characterized by chronic upper digestive symptoms. The relationship between these two conditions is the main focus of this review.

Objective: To investigate the prevalence of celiac disease in patients with dyspeptic syndrome based on the analysis of epidemiological characteristics, upper digestive endoscopy, duodenal histology and serology.

Methods: Narrative review carried out with information published on virtual platforms in Portuguese and English and analyzed during the period from January 2022 to August 2023. The material for reading and analysis was selected from the SciELO platforms – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed and Scopus using the following terms: “dyspepsia, celiac disease, gluten, prevalence” with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Afterwards, the full texts were read, including 18 articles.

Results: In dyspeptic patients, the average age was 45.13 years and the female gender was predominant. Symptoms associated with gluten were reported in 6%. The antitransglutaminase antibody was positive, with an estimated prevalence of 1.5%. Considering the Brazilian sample of 100 patients, the diagnosis of celiac disease was made with a prevalence of 3%.

Conclusion: Although the prevalence of celiac disease in dyspeptic patients may be higher than in the general population, results are variable and depend on several factors, including testing methodologies and regional characteristics. This review also highlights the importance of an individualized approach in the investigation of celiac disease in dyspeptic patients, considering aspects such as family history, gluten-related symptoms and autoimmune comorbidities.

KEYWORDS: Dyspepsia. Celiac disease. Gluten. Prevalence

INTRODUÇÃO

Dispepsia significa “digestão difícil”.^{1,2} É termo derivado do grego, cunhado no século XVIII, marcando aumento do interesse pelas doenças digestivas altas nos países desenvolvidos. Paralelamente, a doença celíaca - condição autoimune relacionada ao glúten afetando o intestino delgado - foi descrita pela primeira vez no Século I e reconhecida como relacionada ao glúten apenas na década de 1940. Durante a Segunda Guerra Mundial, a escassez de cereais levou à melhora dos sintomas em crianças afetadas, sintomas esses que retornaram após a guerra.^{3,4} Assim, iniciou-se o interesse nas relações dos sintomas com condições alimentares, principalmente cereais.

A dispepsia é caracterizada por dor ou desconforto no abdome superior, e afeta aproximadamente 10-45% da população mundial. Por outro lado, a prevalência global da doença celíaca é de cerca de 0,7% e está em aparente crescimento. A fisiopatologia é complexa e inclui suscetibilidade genética e fatores ambientais. Seus sintomas incluem alterações intestinais e má-absorção.^{3,5,6}

Não está claro se pessoas com dispepsia têm maior risco de doença celíaca. Os estudos apresentam resultados contraditórios quanto à prevalência dela em pacientes dispépticos.⁷⁻¹⁰ Esta incerteza influencia a decisão de pesquisar a doença celíaca nesses casos.^{11,12} Por isso, há necessidade de mais estudos epidemiológicos para determinar quando a investigação da doença celíaca é necessária em pacientes com dispepsia.

Assim, esta revisão teve por objetivo o de avaliar a prevalência da doença celíaca em indivíduos com síndrome dispéptica; investigar características demográficas, clínicas, fatores de risco e familiares; avaliar os sintomas apresentados, visando identificar possíveis indicadores específicos da doença celíaca; explorar achados endoscópicos; identificar alterações histológicas específicas e avaliar os testes sorológicos para detectar anticorpos associados, proporcionando análise mais abrangente.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês, e analisada durante o período de janeiro de 2022 a novembro de 2023. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, *Pubmed* e *Scopus*. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS utilizando os seguintes termos: “dispepsia, doença celíaca, glúten, prevalência” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 18 artigos.

DISCUSSÃO

Tack², em 2021, definiu dispepsia como um grupo heterogêneo de sintomas do abdome superior, caracterizado por dor ou desconforto epigástrico,

queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós-prandial, podendo incluir diversos sintomas como eructações, náusea, vômitos, pirose, regurgitação, anorexia e distensão em abdome superior. É quadro comum que acomete 10-45% da população. Na maioria dos casos não há doença orgânica subjacente, sendo chamada de dispepsia funcional. Porém, em parcela de 20%, tais sintomas podem ser decorrentes de doença ulcerosa péptica, malignidade digestiva, doença do refluxo gastroesofágico, infecção pelo *Helicobacter pylori*, doenças biliopancreáticas ou doença celíaca.¹¹ O termo “dispepsia não investigada” é utilizado para descrever os casos que ainda não foram investigados para revelar a causa subjacente. O mesmo autor sugeriu iniciar a avaliação da dispepsia não investigada com anamnese e exame físico.¹¹ A sequência depende da suspeita clínica, presença de sinais de alarme (perda de peso, anemia, sangramento, disfagia) e idade (especialmente acima de 45 anos), podendo seguir uma das seguintes estratégias: tratamento empírico com inibidor de bomba de prótons, endoscopia digestiva alta com pesquisa de *Helicobacter pylori* (padrão-ouro) ou testes não invasivos para detecção da bactéria. A realização de pesquisa para sorologia celíaca e imagem abdominal devem ser consideradas para complementar a avaliação.¹²

Doença celíaca

Singh et al.¹³, em 2015, realizaram metanálise e revisão sistemática sobre o risco de doença celíaca em familiares de primeiro grau. Incluíram 54 artigos em amostra inicial de 2.259 pessoas e observaram que tais familiares, especialmente irmãs e filhas, apresentavam maior prevalência em relação à população geral, em torno de 7,5%.

Em 2018, Lebwahl et al.⁵ definiram doença celíaca como desordem autoimune do intestino delgado causada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Sua fisiopatologia resulta de um complexo de interações entre suscetibilidade genética (HLA DQ2 e DQ8) e fatores ambientais com ativação da imunidade inata e adaptativa. Suas consequências são a agressão imunológica ao intestino delgado e uma gama de apresentações clínicas intestinais e extraintestinais. A apresentação gastrointestinal pode ser variada e caracterizada por: diarreia osmótica, esteatorreia, constipação, sintomas dispépticos, estomatite aftosa, inchaço abdominal, flatulência, perda ponderal, dor abdominal e intolerância à lactose secundária.

Também em 2018, Singh et al.¹⁴, realizaram revisão sistemática e metanálise para descrever a epidemiologia da doença. Incluíram 96 artigos de um total de 3843. A sorologia foi positiva em 1,4% da população mundial e o diagnóstico confirmado por biópsia em 0,7%. Eles concluíram que havia necessidade de estudos de prevalência em diversos países.

Lebwahl e Rubio-Tapia⁶, em 2021, em artigo de revisão, descreveram a soroprevalência mundial em 1,4% e sulamericana em 1,3%. Após a análise histológica e confirmação do diagnóstico de doença celíaca, a prevalência foi de 0,7%.

Em 2021, Lebowitz e Green³ descreveram as manifestações extraintestinais da doença conforme o sistema acometido, como manifestações: 1) mucocutâneas - equimoses, petéquias, edema, hiperqueratose folicular e dermatites; dermatite herpetiforme altamente relacionada à doença pelo mecanismo de autoimunidade e caracterizada pela presença de múltiplas pápulas e vesículas pruriginosas que se agrupam em arranjos nos cotovelos, face dorsal do antebraço, joelhos, couro cabeludo, costas e nádegas; 2) endocrinológicas - atraso no crescimento, baixa estatura, amenorreia, infertilidade, impotência sexual e hiperparatireoidismo secundário (secundário à deficiência de vitamina D); 3) hematológicas - anemia, sangramento e trombocitose; 4) hepáticas - alteração de enzimas hepáticas (hepatite linfocítica); 5) musculoesqueléticas - fadiga, fraqueza, atrofia muscular e osteoporose; 6) neurológicas - cefaleia, ataxia, neuropatia periférica e transtornos de humor.

Além das manifestações extraintestinais, a doença celíaca apresenta outras condições médicas que podem estar associadas. Schuppan e Dieterich¹⁵ descreveram tais condições: deficiência seletiva de imunoglobulina A, diabetes melito tipo 1, doença autoimune da tireoide, síndrome poliglandular autoimune tipo III (tireoidite autoimune e diabetes imunomediado), dermatite atópica, doença do refluxo gastroesofágico, esofagite eosinofílica, doença inflamatória intestinal, colite microscópica, doença hepática colestatia e autoimune, hemossiderose pulmonar idiopática e nefropatia por imunoglobulina A.

Baseado nas últimas atualizações mundiais e nos maiores grupos de estudos em doenças gastrintestinais, Kelly¹⁶, em 2022, descreveu os recursos diagnósticos para a doença celíaca. Sua pesquisa deve ser realizada em vigência do consumo de glúten, pois a dieta isenta de glúten reduz a sensibilidade dos exames. Os recursos diagnósticos envolvem sorologia e histologia. O anticorpo preferencialmente realizado é o antitransglutaminase tecidual da classe da IgA. Quando comparado com os anticorpos direcionados à gliadina e ao endomísio, o antitransglutaminase é o anticorpo com maior sensibilidade e especificidade (95% a 97%), além de não ser operador dependente e viabilizar valores quantitativos, que serão utilizados para avaliar a resposta ao tratamento. Todos os dosagens devem ser acompanhadas da dosagem da IgA total, pois a deficiência de IgA é condição que pode resultar em exames falso-negativos. A histologia do intestino delgado é acessível via endoscopia digestiva alta. Macroscopicamente, a mucosa duodenal pode apresentar-se atrofica, irregular, nodular, com fissuras ou aspecto em mosaico. A histologia é realizada independente da aparência endoscópica, pois esta não apresenta boa sensibilidade para detecção da doença. São recomendadas pelo menos 4 biópsias pós-bulbares e 2 bulbares. Pode ser encontrada linfocitose intraepitelial, hiperplasia críptica e atrofia de vilosidades. Como nenhum desses achados são específicos de doença celíaca, utiliza-se a classificação de Marsh-Oberhuber, que estratifica os achados histológicos em tipos 0, 1, 2, 3, sendo os tipos 2 e 3 condizentes com doença celíaca.

Assim sendo, o autor relata que o diagnóstico de doença celíaca é estabelecido na positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA com a presença do IgA total normal e os achados histológicos de Marsh tipos 2 e 3.

Doença celíaca e dispepsia

Bardella et al.⁹, em 2000, estudaram a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos em um estudo prospectivo. Foram incluídos pacientes que iriam realizar endoscopia digestiva alta para avaliação de dispepsia. Foram excluídos os abaixo de 12 anos, doença conhecida do trato gastrointestinal, suspeita de doença celíaca, má-absorção e/ou anemia por deficiência de ferro. Foram avaliados 3019 pacientes, 517 incluídos e avaliados com endoscopia digestiva alta e histologia duodenal. Caso apresentassem sinais histológicos de doença celíaca - como atrofia de vilos, hiperplasia críptica e linfocitose epitelial - era coletada a dosagem de imunoglobulina A e do anticorpo antiendomísio IgA para confirmação diagnóstica. Eles observaram que os pacientes com dispepsia apresentam risco elevado de doença celíaca (risco relativo para doença celíaca de 2,32%), acima do esperado para a população geral. Além disso, o estudo também indicava que os achados endoscópicos de duodeno não eram suficientes para confirmar ou não a presença da alteração histológica. O estudo concluiu com a recomendação de rastreamento neste contexto.

Um estudo brasileiro de 2005 realizado por Lima et al.¹⁰, avaliou prospectivamente pacientes atendidos por dispepsia para determinar a prevalência de doença celíaca. Foram excluídos os com má-absorção, diarreia crônica, doença celíaca ou doenças conhecidas que causassem dispepsia. Cento e quarenta e dois pacientes participaram do estudo. Tais pacientes foram submetidos à endoscopia com análise histológica duodenal e coleta de anti gliadina IgG. Se o anticorpo fosse positivo, era coletado antiendomísio IgA para confirmação. Eles encontraram prevalência de doença celíaca de 1,4%, concluindo ser alta prevalência neste cenário.

Em 2009, Ford et al.⁷ conduziram metanálise referente aos trabalhos que estudaram prevalência de doença celíaca na dispepsia até fevereiro de 2009. Foram incluídos estudos tipo séries de casos e caso-controle que avaliaram 90 ou mais pacientes e utilizaram análise sorológica e/ou biópsias duodenais em adultos dispépticos. Foram incluídos 15 estudos contemplando 9105 indivíduos. A soroprevalência encontrada foi de 7,9% e o diagnóstico confirmado por biópsia foi de 3,2% nos dispépticos. Nos controles, a soroprevalência foi de 3,9% e o diagnóstico de 1,3%. Eles concluíram que a soroprevalência e o diagnóstico de doença celíaca são maiores nos indivíduos dispépticos do que no controle, porém nessa metanálise, não houve significância estatística.

Em 2012, Nejad et al.⁸ conduziram um estudo no Irã para avaliar a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos. Eles estudaram 407 pacientes dispépticos no período de novembro de 2007 a outubro de 2008. Todos foram submetidos à endoscopia digestiva alta com histologia duodenal, dosagem de IgA

total e do anticorpo antitransglutaminase IgA. No caso de deficiência de IgA, eram testados com sorologia da classe IgG. Eles encontraram soroprevalência de 8% e prevalência de doença celíaca de 2,5%, concluindo que a prevalência de doença celíaca é significativamente maior do que a população geral (1%), sugerindo a investigação nestes pacientes.

Lasa et al.¹¹ em 2007 realizaram um estudo prospectivo para avaliar a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos e comparar com a prevalência de doença celíaca em indivíduos saudáveis sem dispepsia. Os pacientes foram submetidos inicialmente à endoscopia digestiva alta com histologia. Se houvesse sinais de atrofia na histologia, a investigação seguia com a análise sorológica (anti-transglutaminase e/ou anti-endomísio IgA). Foram incluídos 320 pacientes em cada grupo e o diagnóstico de doença celíaca foi realizado em 1,25% dos dispépticos e 0,62% dos assintomáticos ($p=0,2$), concluindo que não houve maior prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos em comparação com indivíduos saudáveis.

Em 2020, Behforouz et al.¹⁷ realizaram estudo para avaliar a prevalência de doença celíaca na dispepsia e determinar a necessidade de realização rotineira de biópsias duodenais durante a endoscopia digestiva alta de pacientes dispépticos como rastreamento de doença celíaca. Os pacientes realizaram histologia duodenal e análise sorológica com anticorpo antitransglutaminase IgA. Dos 530 pacientes incluídos 2,8% apresentaram o diagnóstico de doença celíaca. O estudo concluiu que apesar de prevalente, a biópsia duodenal rotineira não é a melhor estratégia, e sim individualizar para melhor custo-efetividade.

Em 2022, Singh et al.¹² conduziram revisão sistemática e metanálise sobre a prevalência de doença celíaca em pacientes com dispepsia. Eles incluíram pesquisas de janeiro de 1991 a maio de 2021. Isto resultou em 21 estudos e 10.275 pacientes com dispepsia. A soroprevalência da doença baseada na positividade dos anticorpos antitransglutaminase IgA e/ou antiendomísio IgA foi de 4,8%. Quando o diagnóstico foi confirmado por biópsia, a prevalência da doença celíaca foi de 1,5%. Ambos resultados não foram maiores do que os apresentados em controles, porém o estudo salienta o risco de viés de seleção e significativa heterogeneidade nos resultados. Por fim, o estudo não apoia o rastreamento de doença celíaca nesses pacientes.

Cruz et al.¹⁸ em estudo no Sul do Brasil em 2023 com 200 pacientes, abordaram a relação entre dispepsia e doença celíaca, enfocando em pacientes exclusivamente dispépticos e excluindo aqueles com outros sinais e sintomas sugestivos de doença celíaca, para identificar indivíduos com maior risco dessa condição. Em relação aos 200 pacientes dispépticos, a pesquisa observou predominância feminina (78%), idade média de 45,13 anos e o hipotireoidismo como a única comorbidade autoimune relatada que apresentava relação com a doença celíaca. Apenas 2,5% dos pacientes tinham familiares de primeiro grau com doença celíaca, mas não houve associação positiva direta entre história familiar e diagnóstico de doença celíaca. A intolerância à lactose

foi relatada em 29%. Embora houvesse referência de sintomas dispépticos com ingestão de glúten, apenas 1 foi diagnosticado com doença celíaca, indicando a possibilidade de sensibilidade ao glúten não celíaca nos demais casos. Infecção por *Helicobacter pylori* foi identificada em 15%, mas 80% não apresentaram causas orgânicas para dispepsia. Alterações sugestivas de doença celíaca foram observadas em 5 pacientes em endoscopia digestiva alta, mas apenas 1 teve o diagnóstico confirmado por histologia e sorologia. Todos os pacientes apresentaram níveis normais de IgA, descartando a possibilidade de falsos negativos na sorologia celíaca devido à deficiência de IgA. A prevalência de anticorpos antitransglutaminase IgA foi de 1,5%.

A doença celíaca foi avaliada em 100 pacientes dispépticos com prevalência de 3%, um valor acima da média mundial e brasileira, sugerindo uma maior prevalência da doença celíaca em indivíduos dispépticos em comparação com a população geral. Não foram identificados casos de doença celíaca soronegativa, uma condição em que a sorologia é negativa, mas a histologia duodenal e a genética são compatíveis com a doença.

CONCLUSÃO

Embora a prevalência de doença celíaca em pacientes dispépticos possa ser maior do que na população em geral, os resultados são variáveis e dependem de vários fatores, incluindo metodologias de teste e características regionais. A pesquisa ressalta a importância de abordagem individualizada na investigação da doença celíaca em pacientes dispépticos, considerando aspectos como história familiar, sintomas relacionados ao glúten e comorbidades autoimunes.

Afiliação dos autores:

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

²Centro de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil

³Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada

⁴Departamento de Medicina II, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil

Correspondência:

Manoela Aguiar Cruz

Email: gastromanoela@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Como citar:

Cruz MA, Czecko NG, Rutz LEAC, Cuenca RM, Possiedi RD, Torres OJM. Quanto há de doença celíaca na síndrome dispéptica? BioSCIENCE 2024; 82:e009.

Contribuição dos autores

Conceituação: Manoela Aguiar Cruz

Investigação: Manoela Aguiar Cruz

Metodologia: Nicolau Gregori Czecko, Letícia E. A. C. Rutz

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 28/01/2024

Aceito em: 15/02/2024

REFERÊNCIAS

- Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988–1013. Doi: 10.1038/ajg.2017.154.

2. Tack J. Dyspepsia. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p 177-90.
3. Lebowitz B, Green HR. Celiac disease. In: Feldman Mark, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1736-55.
4. Murray JA, Frey MR, Oliva-Hemker M. Celiac disease. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2005–8. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.026.
5. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):70–81. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
6. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2020;160(1). Doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
7. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):28–36. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>
8. Nejad MR, Dabiri Reza, Ehsani-ardakani MJ, Mojarad, EN; Derakhshan F, Telkabadi M, et al. Gluten associated dyspepsia; serology and histological characteristics. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(4):197–201.
9. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1489–1491. Doi: 10.1001/archinte.160.10.1489
10. Lima V, Gandolfi L, De Araújo JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):153–6. Doi: 10.1590/S0004-28032005000300005
11. Lasa J, Spallone L, Gandara S, Chaar E, Berman S, Zagalsky D. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):37–40. Doi: 10.1590/S00042803.2017v54n1-07
12. Singh AD, Elias S, Singh P; Ahui, V, Makharia GK. The prevalence of the celiac disease in patients with dyspepsia: a systematic review and meta- analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(7):3067–79. Doi: 10.1007/s10620-021-07142-8
13. Singh P, Arora S; Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1539–48. Doi: 10.1038/ajg.2015.296
14. 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*. 2018;16(6):823– 36. Doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
15. Schuppan D, Dieterich W. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Up to Date, 2022. Available in: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults>. Access: 21/10/2023
16. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults Up to Date, 2022. Available in: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Access: 21/10/2023
17. Behforouz A, Esmaeizadeh A, Mozaffari HM, Mokhtarifar A, Faravani E, Amouei S, et al. Routine multiple duodenal biopsy during endoscopy of dyspeptic patients seems unnecessary for screening of celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:6664741. Doi: 10.1155/2020/6664741
18. Cruz MA, Czezko NG, Rutz LEAC, Malafaia MT. What are the clinical-endoscopic differentials of celiac disease in dyspeptic syndrome? *SciELO Preprints [Preprint]*. 2023. Doi: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.7426>