

Enteropatia sensível ao Glúten

Ana Carolina Simonsen¹

Beatriz Boechat Wigderowitz²

Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa³

Resumo: A enteropatia sensível ao glúten, mais conhecida como Doença Celíaca é uma hipersensibilidade tipo IV, na qual há resposta imune mediada por células T, desencadeada pela presença de gliadina na dieta. A etiologia da doença é primordialmente genética, ainda que alguns fatores ambientais também exerçam forte influência. O processo inflamatório crônico acarreta lesão da mucosa intestinal, ocasionando um quadro de doença disabsortiva. Os sintomas clássicos são distensão abdominal, diarreia crônica, flatulência, esteatorreia, déficit somático, emagrecimento, náuseas e vômitos. O diagnóstico é realizado através de aspectos clínicos associados a alterações histológicas no intestino delgado, reações sorológicas e testes genéticos. O tratamento se baseia em uma dieta isenta de glúten, que deve ser mantida por toda a vida. O bom prognóstico encontra-se relacionado ao diagnóstico precoce.

Abstract: Celiac disease is an autoimmune disorder, in which the small intestine is hypersensitive to gliadin, a protein found in gluten. Gluten can trigger the immune system to attack the small intestine, damaging the fingerlike villi, leading to difficulty in digesting food. Although it is mostly hereditary, environment and lifestyle can be major factors for the development of the disease. The most common symptoms are abdominal bloating and pain, chronic diarrhea, vomiting, constipation, weight loss, fatigue and steatorrhea. The diagnosis is based on the combination of symptoms, a biopsy to see if there is any damage consistent with celiac disease, serologic tests and genetic tests. The only treatment for celiac disease is lifelong adherence to a strict gluten-free diet and a good prognosis is associated with an early diagnosis.

O que é Glúten?

Diversas proteínas contidas no trigo, quando combinadas à água e à força mecânica, se tornam uma massa aderente e elástica, denominada glúten. Sendo assim, o glúten é um conjunto de proteínas individuais que se encontram nos cereais e podem ser divididos em dois grupos, as poliaminas e as gluteninas. As poliaminas que ocasionam reação aos celíacos são a gliadina (trigo), secalina (centeio), hordeína (cevada) e avenina (aveia). O glúten é formado, principalmente, pela associação da gliadina e da glutenina, proteínas encontradas dentro de grãos de trigo, no interior do endosperma, a reserva nutritiva do embrião vegetal (BRONSTEIN, 2016).

Ao adicionar água à farinha de trigo e misturar essa massa, a gliadina e a glutenina se hidratam, formando um complexo proteico, visto que se associam através de ligações de hidrogênio, ligações de van der Waals e ligações de dissulfeto. Esse complexo formado chama-se glúten. As gliadinas são responsáveis pela extensibilidade da massa, enquanto as gluteninas têm a função de promover a elasticidade dessa massa (BRONSTEIN, 2016).

Outra função do glúten é ajudar no crescimento de pães e bolos. Na preparação do pão, o glúten se desenvolve e forma uma rede protetora que não deixa o CO₂ formado durante a fermentação escapar. Assim, esse gás retido no interior da massa promove o crescimento da

¹ Aluna do 3o ano do curso de Medicina da EMSM.

² Aluna do 3o ano do curso de Medicina da EMSM.

³ Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM. Doutor em Neuroimunologia.

massa. Além disso, o glúten também se mostra responsável pela textura macia dos alimentos (BRONSTEIN, 2016).

Atualmente, dietas sem glúten se tornaram populares com o intuito de emagrecer. Se mostra importante ressaltar que apenas os pacientes celíacos, intolerantes à glúten ou alérgicos à trigo precisam retirar o glúten da dieta (DEPIN, 2015).

A retirada do glúten da alimentação de indivíduos que possuem o metabolismo normal pode levar o emagrecimento, visto que esse complexo proteico costuma estar presente em alimentos bastante calóricos, como bolos, pães e pizzas. Assim, a perda de peso pode ocorrer pelo processo de seleção dos alimentos a serem consumidos, mas não por conta da retirada do glúten. (DEPIN, 2015).

Definição

A Doença Celíaca é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade tipo IV, na qual há resposta imune mediada por células T desencadeada pela presença de gliadina na dieta. O processo inflamatório crônico acarreta lesão da mucosa intestinal, ocasionando um quadro de doença disabsortiva (ABBAD *et al.*, 2012).

Etiopatogenia

A etiologia da doença é genética, uma vez que a doença é ocasionada pela apresentação do peptídeo, ligado à HLA-DQ2 ou à HLA-DQ8, a células T, que liberam IFN-gama, causador de dano tecidual. A maioria dos pacientes portadores da Doença Celíaca apresentam codificações variantes para as moléculas DQ2 ou DQ8 (PEREIRA e SILVA *et al.*, 2017).

Alguns peptídeos da gliadina induzem as células epiteliais a expressarem IL-15. Essa citocina induz a ativação e proliferação de linfócitos intraepiteliais TCD8, que são induzidos a expressar NKG2D, um marcador de células natural killer. Em resposta ao estresse, os enterócitos expressam MIC-A na superfície, uma proteína semelhante a um HLA classe I, que é reconhecida por esses linfócitos citotóxicos e são destruídos. O NKG2D é um receptor para MIC-A. Por meio desse processo, ocorre um dano epitelial, com mudanças nas junções íntimas intercelulares, facilitando a passagem de gliadina para a lâmina própria (PEREIRA e SILVA *et al.*, 2017).

Na lâmina própria, a desaminação da gliadina a torna mais imunogênica para células T, reação realizada pela enzima transglutaminase tissular (tTG) que converte resíduos específicos de glutamina em ácido glutâmico. A gliadina é substrato específico para a tTG por seu alto conteúdo em glutamina e proximidade com prolina e resíduos hidrofóbicos de aminoácidos, as proteínas do glúten e as gluteninas. A tTG é uma enzima intracelular secretada por fibroblastos, leucócitos, células endoteliais de vasos sanguíneos, células de músculo liso e mucosa. Essa enzima é liberada das células durante inflamação ou lesão e promove ligação cruzada de certas proteínas da matriz extracelular, estabilizando o tecido conjuntivo. Na Doença Celíaca, a tTG pode ser encontrada em todas as camadas da parede do intestino, com predominância na submucosa (PEREIRA e SILVA *et al.*, 2017).

A desaminação da gliadina gera potentes epítopos imunoestimulatórios. Os peptídeos de glúten se ligam com grande afinidade a moléculas HLA-DQ2 ou DQ8 das células apresentadoras de antígeno, levando a uma grande ativação de linfócitos T CD4⁺ glúten específicos, na mucosa intestinal do paciente. A ativação de células T CD4⁺ induz respostas imunes tipo Th1e/ou Th2 (CASTRO e COELHO, 2004).

As células T ativadas por Th1 produzem citocinas, IFN-gama e TNF que estimulam os fibroblastos intestinais a secretarem metaloproteínases de matriz proteolítica como a MMP1 e MMP3. Essas são responsáveis pela destruição da mucosa intestinal a partir da dissolução do tecido conjuntivo com conseqüente atrofia das vilosidades e hiperplasia de criptas. A MMP3 degrada componentes da matriz não colagenosa, glicoproteínas e proteoglicanos, além de ativar

MMP1, que degrada colágeno fibrilar. A IL-21 produzida por células Th1 também é considerada um dos fatores da imunidade inata, essa atua em conjunto com a IL-15, que interliga o sistema imune inato a resposta adaptativa (CASTRO e COELHO, 2004).

Além disso, células T vão ativar a resposta imune humoral por meio de Th2, estimulando células B a produzir anticorpos anti-glúten, anti-tTG e anticorpos para tTG endomisial. A produção do anticorpo específico para enzimas do endomísio, entretanto, não é bem compreendida, uma vez que não causam nenhum dano ao músculo liso intestinal (CASTRO e COELHO, 2004).

Fisiopatologia

A Doença Celíaca afeta o intestino delgado proximal, comprometendo áreas nobres responsáveis pela digestão e absorção de nutrientes. Dessa forma, a extensão da lesão é proporcional a gravidade dos sintomas apresentados e também à saúde do indivíduo (ABBAD *et al*, 2012).

A doença tem sua base patogênica na fase epitelial do intestino, comprometendo, principalmente, a área de absorção de nutrientes. Entretanto, com a evolução dessa, acontecem também defeitos nas etapas pré e pós-epiteliais, prejudicando mecanismos de digestão e transporte. Na etapa pré-epitelial ocorre, por alterações na micelação de gorduras, perda fecal de sais biliares e redução da borda estriada do enterócito, ocasionando uma redução de enteroquinases. Na etapa pós-epitelial, há infiltração do córion, resultando em bloqueio do escoamento de nutrientes. Também, ocorre espoliação de vários nutrientes, exsudação de proteínas, e oligoelementos para o lúmen intestinal, e aumento de secreção pelas células da cripta (ABBAD *et al*, 2012).

Nesse sentido, é possível reconhecer as causas da diarreia na Doença Celíaca, sendo essas: grande volume de líquido na luz intestinal, presença de gordura no cólon pela diminuição da micelação e dos sais biliares, elevação da secreção de água e eletrólitos, diminuição de hormônios digestivos, enteroquinase e secreção pancreática e redução na circulação enterohepática de sais biliares. As alterações no epitélio intestinal também prejudicam a função de barreira desse, favorecendo a penetração de peptídeos (ABBAD *et al*, 2012).

O dano mais intenso é encontrado no duodeno e no jejuno proximal, mas a mucosa gástrica de celíacos também é prejudicada pela reação imunológica anormal, podendo desenvolver gastrite em maior proporção do que a população geral. Observa-se nesses indivíduos maior quantidade de linfócitos intraepiteliais na mucosa gástrica (ABBAD *et al*, 2012).

Todas essas alterações resultam em um desfecho comum, que é a diminuição da absorção de nutrientes com predominância de um específico ou geral, podendo cursar com formas clínicas monossintomáticas ou síndrome carencial global (ABBAD *et al*, 2012).

Epidemiologia

A Doença Celíaca acomete indivíduos de qualquer idade de ambos os sexos. Contudo, se apresenta com maior frequência em crianças e no sexo feminino, na proporção 2:1 em relação ao sexo masculino. Estudos recentes apontam para a frequência aumentada de diagnóstico em indivíduos maiores de 60 anos. É sabido que é uma doença que ocorre em todo o mundo, com incidências variadas de acordo com as regiões. Em crianças, a frequência é maior na África, especialmente na Argélia, onde atinge cerca de 5,6% da população infantil. Já em adultos, a frequência maior é encontrada no México, onde atinge 2,6% da população em questão. No Brasil, a incidência varia de acordo com as regiões, porém, a média é de 0,15% (SILVA, 2012).

Na Europa, América, norte da África, sudeste asiático e Austrália, a Doença Celíaca é comum e está associada a presença de haplotipos implicados e o elevado consumo de glúten. No continente europeu, a prevalência da doença varia entre 0,2% (Alemanha e Croácia) e 1,2%

(Hungria). Em Portugal, estima-se que esse valor chegue a 0,7%. A prevalência mais elevada descrita foi obtida em uma população do norte da África, os Saharawi (DIAS, 2016).

O reconhecimento da ampla variedade de manifestações clínicas e histológicas da doença, o advento de marcadores sorológicos sensíveis e específicos e a identificação da suscetibilidade genética permitiram que a epidemiologia pudesse ser melhor elucidada.

Efetivamente, essas proporções apresentadas tendem a ser maiores, visto que diversos casos não são detectados, pois a sorologia não possui especificidade e sensibilidade de 100% (DIAS, 2016). Ademais, o diagnóstico dificilmente se estabelecerá nas populações desnutridas dos países subdesenvolvidos. Por fim, a ingestão de quantidades reduzidas de glúten evitará o aparecimento da sintomatologia em alguns doentes (SILVA, 2012).

Genética da doença

A enteropatia sensível ao glúten é fortemente hereditária, oligogenética e complexa. Estudos com celíacos e seus familiares ressaltaram o papel da genética na suscetibilidade à doença: gêmeos monozigóticos apresentam concordância de 70 a 75% da Doença Celíaca, enquanto gêmeos dizigóticos apresentam concordância entre 11 a 20%. Em casos de irmãos com HLA idêntico, há concordância de 30 a 40% e, frequentemente, ocorrem múltiplos casos dessa doença dentro de uma mesma família. Segundo Utiyama, 2004, a concordância incompleta entre os pares de gêmeos monozigóticos sugere que fatores ambientais estejam envolvidos na patogenia da doença. Além disso, nem sempre todos os irmãos estudados possuem monozigose comprovada e, ainda, em alguns, o seguimento se mostra insuficiente para afirmar que a doença não se desenvolverá mais tardiamente.

A relação entre os genes HLA no cromossomo 6p21 (região CELIAC 1) e a Doença Celíaca representa uma das associações HLA/ doença mais forte e bem compreendida até então. Até 90 a 95% dos doentes expressam o heterodímero HLA-DQ2, enquanto os 5 a 10% restantes, expressam HLA-DQ8. Todavia, se mostra necessário ressaltar que, apesar desses alelos serem relativamente comuns na população geral sadia, na qual a doença é prevalente (cerca de 30 a 35%), apenas uma pequena proporção dos que carregam esses genes de fato desenvolve a doença (aproximadamente 2 a 5%). Desse modo, esse fato aliado à diferença nas taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos e aos resultados de estudo com pares de irmãos afetados, demonstrando concordância de 30% a 40% entre irmãos com HLA idêntico, torna os genes não associados ao HLA determinantes mais fortes de suscetibilidade à doença do que os ligados ao HLA (UTIYAMA, 2004).

De acordo com Houlston e Ford, tais genes não ligados ao HLA poderiam agir de forma aditiva ou multiplicativa, em conjunto com o HLA. No entanto, o risco familiar observado em irmãos de celíacos e em gêmeos monozigóticos se mostra mais compatível com o modelo multiplicativo, visto que um modelo aditivo simples violaria a complexa relação matemática de risco relativo que existe entre irmãos, entre pais e filhos e entre gêmeos idênticos, demonstrada por Risch. Ainda, os estudos de Bevan *et al* também descrevem um modelo multiplicativo para interação entre as duas classes de genes (RISCH, 1990; BEVAN *et al*, 1999).

Ainda sim, a genotipagem para o HLA-DQ2 e HLA-DQ8 tem se mostrado clinicamente relevante, além de apresentam valor preditivo na detecção de familiares de alto risco ou situação de suspeita clínica da doença, nas quais o diagnóstico não se apresenta de forma clara. A ausência do HLA-DQ2 e HLA-DQ8 permite que o diagnóstico ou a possibilidade de futuro desenvolvimento da doença seja praticamente excluído em indivíduos que não apresentem esses alelos (valor preditivo negativo próximo a 100%). Sendo assim, a determinação desses alelos, HLA-DQ2 e HLA-DQ8 faz parte, atualmente, de exames de rotina da prática clínica (SILVA, 2012).

Segundo o estudo MacDonald *et al*, realizado com base em estudos de famílias, utilizando biópsias de intestino delgado, esses foram os primeiros a sugerir uma herança autossômica dominante para a Doença Celíaca, com a participação de genes de penetrância incompleta. Desde então, a busca de fatores genéticos de risco envolvidos na etiologia da doença tem sido constante e intensiva, marcando décadas de avanços e descobertas (MacDONALD *et al*, 1965).

Por fim, as diferenças nas taxas de concordância da doença entre gêmeos univitelinos e irmãos HLA idênticos, aliadas à constatação que apenas uma pequena fração de indivíduos que possui a molécula HLA-DQ apresentam a doença, deixam evidentes o envolvimento de genes não ligados ao HLA e dos fatores ambientais no desenvolvimento da Doença Celíaca. Considerando que essa disfunção tem sido atribuída a uma anormalidade na resposta imune mediada por linfócitos T, frente às proteínas do glúten, outros genes que também podem influenciar essa resposta imunológica, poderiam, potencialmente, contribuir na suscetibilidade ao espru celíaco. Dentre esses, podem-se incluir os genes receptores de células T- TCR- os genes geradores de peptídeos, responsáveis por codificar moléculas envolvidas no processamento e transporte desses peptídeos para os compartimentos HLA no interior das células, além dos genes imunomoduladores que tem como função codificar moléculas de adesão celular, citocinas e receptores para citocinas (SILVA, 2012).

Atualmente, as investigações acerca dos genes não ligados ao HLA na suscetibilidade a enteropatia sensível ao glúten têm ocorrido através de análises de famílias nucleares, envolvendo o rastreamento do genoma. As evidências mais fortes encontradas de ligação com locus não-HLA e a doença foram no cromossomo 6p23, distinto da região HLA, no cromossomo 15q26 e nos cromossomos 5q e 11q, em pacientes irlandeses, ingleses, italianos, e escandinavos, respectivamente. Embora nesses estudos ocorra concordância de dados em relação a algumas reações mais fracas, as diferenças obtidas revelam que o componente genético da Doença Celíaca é diferente nas diversas populações analisadas.

Torna-se evidente, portanto que apesar da realização de diversos estudos de associação com o polimorfismo gênico e o rastreamento do genoma, utilizando-se pacientes celíacos e seus familiares de diversos grupos étnicos distintos, não há fator genético de risco com grande efeito na Doença Celíaca, com exceção para a região HLA.

Fatores de risco

O principal fator de risco para a Doença Celíaca é o fator hereditário, uma vez que essa apresenta um forte componente genético. O sistema antígeno leucocitário humano é um complexo genético que pode apresentar correlação direta com o desenvolvimento de Doença Celíaca em algumas famílias. A mutação em um gene desse complexo promove inflamação do intestino delgado quando em contato com o glúten. Sendo assim, familiares de pacientes celíacos têm maior risco de desenvolver o quadro, tendo 10% de chance de ter a doença se tiver relação de parentesco de primeiro grau com o celíaco (PINHEIRO, 2017).

O tempo e o modo da primeira exposição ao glúten também podem aumentar o risco de desenvolvimento da Doença Celíaca. Estudos observacionais sugerem que o risco para a Doença Celíaca pode ser reduzido pela introdução gradual do glúten na dieta do bebê, de preferência após o sexto mês de vida e enquanto a criança ainda está sob aleitamento materno.

Além disso, a contração de rotavírus e outras infecções do sistema digestivo durante a infância também pode contribuir para aumentar significativamente as probabilidades de desenvolvimento de Doença Celíaca (PINHEIRO, 2017).

A Doença Celíaca pode ocorrer em qualquer pessoa, mas indivíduos com algumas doenças autoimunes apresentam um risco maior que a população em geral, como no caso de: diabetes mellitus tipo 1, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, lúpus, doença de Addison, hepatite

autoimune, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reynaud, alopecia areata, esclerodermia e esclerose múltipla (PINHEIRO, 2017).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da Doença Celíaca podem ser sinais e sintomas que se devem principalmente a má absorção intestinal. Os sintomas clássicos da doença são distensão abdominal, diarreia crônica, flatulência, esteatorreia, déficit somático, perda de peso, náuseas e vômitos. No entanto, a manifestação da doença varia de acordo com idade, sexo, tempo de exposição ao glúten, extensão do comprimento e gravidade da lesão. Cerca de 50% dos celíacos, entretanto, manifestam a doença com sintomas atípicos, o que dificulta o diagnóstico correto (DANI e PASSOS, 2011).

A doença pode se manifestar em diferentes épocas da vida e se desenvolve em ciclos. Essa pode surgir primeiramente no lactente, associada a época desmame e introdução de cereais na dieta; se for introduzido um tratamento, pode regredir parcialmente na adolescência, não sendo comum apresentar-se pela primeira vez nessa fase, a não ser que haja fator desencadeante; pode aparecer ou reaparecer na fase adulta, principalmente na terceira ou quarta década ou associado a gestação; na idade adulta ou geriátrica também é possível de aparecer, desencadeada ou não por algum fator, como cirurgias e infecções (DANI e PASSOS, 2011).

A diarreia é mais frequente entre os celíacos, mas a doença também pode se manifestar por constipação. O emagrecimento também depende da gravidade e extensão das lesões, refletindo a má absorção. Além da redução de área de absorção, a perda de peso também pode ser agravada pela anorexia apresentada por muitos pacientes. Quando há edema, o emagrecimento pode estar mascarado, entretanto, em crianças, a incapacidade de ganho ponderal e o atraso no crescimento tornam-se muito evidentes.

Já a distensão abdominal é um dos sintomas mais comuns e costuma ser a primeira manifestação da doença, caracterizada no exame físico como hábito celíaco (DANI e PASSOS, 2011).

Os efeitos do comprometimento dos principais nutrientes refletem diretamente os aspectos clínicos e laboratoriais encontrados. A perda muscular, a baixa estatura e edema tem relação com a baixa de albumina sérica pela alteração no metabolismo proteico; as dores ósseas e fraturas tem relação com a desmineralização óssea, observada na radiografia, devido à perda proteica entérica; já a deformidade esquelética se dá por uma densitometria óssea alterada devido alteração na absorção de cálcio e vitamina D, também, essa deficiência pode causar parestesias e tetania com diminuição do cálcio sérico ou Mg sérico; a perda de peso e as fezes claras e volumosas (esteatorreia) se relaciona com a alteração na absorção e consequente perda de gordura e vitaminas lipossolúveis; o sangramento e equimoses têm relação com alteração na absorção de vitamina K e ocasiona alargamento do TAP; parestesias e neuropatias ocorrem devido a diminuição de absorção de B12, causando macrocitose e megaloblastos; glossite se dá devido à baixa absorção de ácido fólico e baixa de folato; anemia devido à baixa absorção de ferro, causando microcitose e hipocromia; desidratação e nictúria devido à alteração no metabolismo da água; câimbras e arritmias devido à alteração no metabolismo do sódio e diminuição do Na⁺ sérico; fraqueza muscular devido a alteração no metabolismo do potássio com diminuição de K⁺ sérico e alterações no ECG; queilite, glossite e neurite por uma alteração na absorção do complexo B e aumento de triptofano urinário; por fim, as alterações na hidrólise e absorção de hidratos de carbono causam distensão abdominal, diarreia e flatulência (DANI e PASSOS, 2011).

Assim como os sintomas, os sinais encontrados em celíacos variam dependendo do grau de extensão da lesão, podendo ir de um exame físico normal ou com indícios de discreta anemia até evidências de quadro grave de desnutrição. No exame físico podem ser encontrados hipotensão, emaciação, diminuição da massa muscular e do tecido adiposo, baqueteamento digital, pele seca,

turgor diminuído, edema de extremidades, pigmentação de pele, equimoses, palidez de pele e mucosas, queilite e glossite, língua despapilada, abdome protuberante e timpânico, com alças palpáveis e sinais de neuropatia periférica com alterações de sensibilidade (DANI e PASSOS, 2011).

O modo de apresentação da doença difere com a idade, em crianças tende a ser mais exuberante e no adulto, geralmente, é mais discreta (DANI e PASSOS, 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença Celíaca é estabelecido através de aspectos clínicos associados a alterações histológicas do intestino delgado, reações sorológicas e testes genéticos.

O diagnóstico clínico se dá através de uma anamnese cuidadosa associada a um exame físico minucioso e dados objetivos obtidos através da realização de exames laboratoriais. O conhecimento das diferentes formas clínicas da afecção (atípica, silenciosa, latente e potencial) demonstram que um diagnóstico exclusivamente clínico não é mais viável na Doença Celíaca (SILVA, 2012).

No Brasil, a coexistência de outras enteropatias, ligadas sobretudo à desnutrição e às parasitoses pode mascarar as manifestações típicas da Doença Celíaca. Sendo assim, é possível que, entre as inúmeras observações de diarreia persistente, a enteropatia sensível ao glúten esteja envolvida. Se mostra importante ressaltar que sinais ou sintomas extradiagnósticos podem chamar a atenção do médico para outro sistema ou aparelho, desviando do raciocínio correto (SILVA, 2012).

O diagnóstico histopatológico se dá através da realização de biópsias da 2ª e 3ª porção duodenal com obtenção de material para análise histopatológica. Todavia, estudos recentes atentam para a importância de realizar a biópsia do bulbo duodenal, o que pode aumentar em 9 a 14% a detecção de atrofia de vilosidades, além de poder ser o único local onde é possível observar a atrofia vilositária.

As alterações histopatológicas são classificadas de acordo com Marsh modificado em:

- 1 **Grau 0:** mucosa normal ou pré-infiltrativa;
- 1 **Grau 1:** aumento de linfócitos intraepiteliais > 25 por 100 enterócitos;
- 1 **Grau 2:** aumento de linfócitos intraepiteliais + hiperplasia de criptas;
- 1 **Grau 3:** aumento de linfócitos intraepiteliais + hiperplasia de cristas + atrofia de vilosidades (grau 3a parcial, grau 3b subtotal, grau 3c total).

A atrofia das vilosidades é o marcador típico da Doença Celíaca. A biópsia duodenal deve ser realizada quando há suspeita da doença, independente dos resultados sorológicos obtidos.

Os testes sorológicos mais sensíveis e específicos para a Doença Celíaca são o anticorpo antiendomísio IgA e o anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA. A determinação dos níveis séricos de IgA é fundamental, visto que essa imunoglobulina pode estar deficiente e, assim, gerar resultados falsos negativos. Nos casos de deficiência do IgA, deve-se dosar antiendomísio IgG e antitransglutaminase tecidual IgG (SDEPANIAN, 2001).

Os anticorpos antiendomísio são principalmente da classe A e reagem contra a substância que envolve as miofibrilas da musculatura lisa (endomísio) dos primatas, a qual pode corresponder a uma estrutura semelhante à reticulina ou a um componente da superfície dessas miofibrilas. A dosagem de anticorpos antiendomísio IgA constitui um dos testes mais específicos no auxílio do diagnóstico da Doença Celíaca e também no monitoramento de adesão ao tratamento. Em celíacos brasileiros, o teste apresentou 100% de sensibilidade e 99,3% de especificidade. Além disso, é excelente para realizar o rastreamento de familiares de pacientes, nas formas atípicas, na detecção da Doença Celíaca como comorbidade para outras doenças autoimunes, bem como em doenças genéticas, como a síndrome de Down (SDEPANIAN, 2001).

Os anticorpos antiendomísio IgA e antitransglutaminase, em níveis elevados, correlacionam-se bem entre si e com o grau de lesão da mucosa intestinal. Todavia, em pacientes com baixos níveis de anticorpos, o antiendomísio IgA se mostrou superior nessa correlação.

Recentemente tem sido utilizado o Biocard Celiac Test, que determina anticorpos antitransglutaminase em sangue obtido da polpa digital. Utiliza-se a transglutaminase endógena encontrada nas hemácias. Quando esses anticorpos estão presentes no soro, eles reconhecem e formam complexos com a transglutaminase endógena. Esses complexos podem ser detectados em uma superfície sólida revestida por proteínas que capturam a transglutaminase. Os complexos antígeno-anticorpo podem ser vistos em reação colorida, com a ajuda de uma solução composta por IgA anti-humana. A vantagem desse teste é de revelar o resultado em poucos minutos, sem necessidade de processamento laboratorial e, a desvantagem é que fornece o título da reação para confronto futuro.

O anticorpo antigliadina (AGA), por sua vez, é dirigido contra a proteína do cereal absorvida pela mucosa intestinal. Apresentam menor especificidade e sensibilidade, visto que podem ser detectados em indivíduos normais, pacientes com outras doenças autoimunes, alergias alimentares, infecções e parasitoses intestinais. O valor preditivo dos anticorpos antigliadina diminui gradativamente a partir dos dois anos de idade, em celíacos, podendo inclusive se negatizar, apesar da mucosa apresentar alterações. Contudo, na população saudável, os níveis desses anticorpos tendem a aumentar com a idade.

As concentrações de anticorpos antigliadina IgA reduzem rapidamente após a retirada do glúten da dieta e voltam a se elevar, em um curto espaço de tempo, após a ingestão do mesmo. Sendo assim, AGA-IgA são marcadores úteis no controle da dieta. Os AGA-IgG, por sua vez, após a retirada do glúten apresentam níveis reduzidos, apesar de permanecerem sempre em níveis superiores ao normal (SILVA e FURLANETTO, 2010).

Atualmente, utiliza-se a dosagem dos anticorpos AGA apenas para crianças menores de 2 anos de idade, apesar dos seus níveis normais não excluírem o diagnóstico de Doença Celíaca.

Ainda, a utilização de antigliadina desamidada em testes sorológicos tem-se revelado como um novo instrumento na detecção da doença, porém não se mostra, necessariamente, melhor do que a dosagem do anticorpo antitransglutaminase (SILVA e FURLANETTO, 2010).

Sendo assim, torna-se evidente, portanto a importância da sorologia, visto que essa se mostra fundamental para a detecção de todas as formas de Doença Celíaca, seja em crianças, adultos ou familiares de celíacos e também para o esclarecimento das formas monossintomáticas. Ainda, esses testes são úteis para o monitoramento do tratamento, pois, após 3 meses de dieta restrita ao glúten, os anticorpos diminuem na circulação, embora só venham a negatizar após 12 a 24 meses, variando de um indivíduo para outro. Sua elevação significa a não adesão a dieta restritiva, que deve ser reavaliada. Além disso, em pacientes com dúvida diagnóstica, pode ser realizada a provocação com glúten (crianças até 2 anos de idade) que acarreta a elevação dos anticorpos, podendo dispensar novas biópsias. Por fim, a sorologia se apresenta essencial para o rastreamento na população geral da Doença Celíaca.

Já o antígeno leucocitário humano HLA-DQ2 está presente em 90% dos pacientes celíacos e o HLA-DQ8 nos 10% restantes. A positividade para HLA-DQ2 ou para HLA-DQ8 não constituem uma exigência absoluta para o diagnóstico, uma vez que parte da população sadia apresenta esses antígenos leucocitários, embora a Doença Celíaca seja altamente improvável no caso de ambos negativos. Assim, como os testes sorológicos negativos não excluem a possibilidade do desenvolvimento da doença mais tardiamente, é possível utilizar a genotipagem HLA para definir o risco tardio da doença. Caso a genotipagem HLA seja negativa, não há risco para a doença. A Doença Celíaca pode ser de difícil diagnóstico, visto que muitas vezes é oligossintomática ou se apresenta com sintomas atípicos ou até mesmo assintomática e, além disso, pode apresentar períodos de latência.

O exame histopatológico se mostra necessário mesmo com a positividade dos anticorpos detectados no soro. O estudo das células é importante para a identificação de um suposto desenvolvimento de linfomas (SILVA, 2012).

Nos celíacos não tratados observa-se a presença de mucosa lisa e com orifícios que correspondem à abertura das criptas ou aspecto cerebriforme ou em mosaico. A mucosa do intestino delgado apresenta alterações importantes, sendo as outras camadas do trato gastrointestinal geralmente normais à histologia. A atrofia da mucosa se apresenta em 85% dos pacientes com a doença, sendo a atrofia total muito mais frequente no bulbo e no duodeno distal ou no jejuno proximal. Em 50% dos casos ocorre atrofia vilositária idêntica ao longo do duodeno e não apresentam áreas duodenais histologicamente normais (SILVA, 2012).

Dessa forma, em indivíduos geneticamente predispostos com sorologia positiva, o diagnóstico pode ser realizado mesmo com biópsias do duodeno distal ou do jejuno. Alguns pacientes, crianças e adultos, podem apresentar lesões no duodeno de distribuição focal, bem como lesões com atrofia total, que podem estar adjacentes ou coexistir com atrofia leve ou parcial e, possivelmente, com áreas normais.

O diagnóstico definitivo da doença somente é estabelecido com os dados da biópsia intestinal, além dos testes sorológicos positivos para a doença (SILVA, 2012).

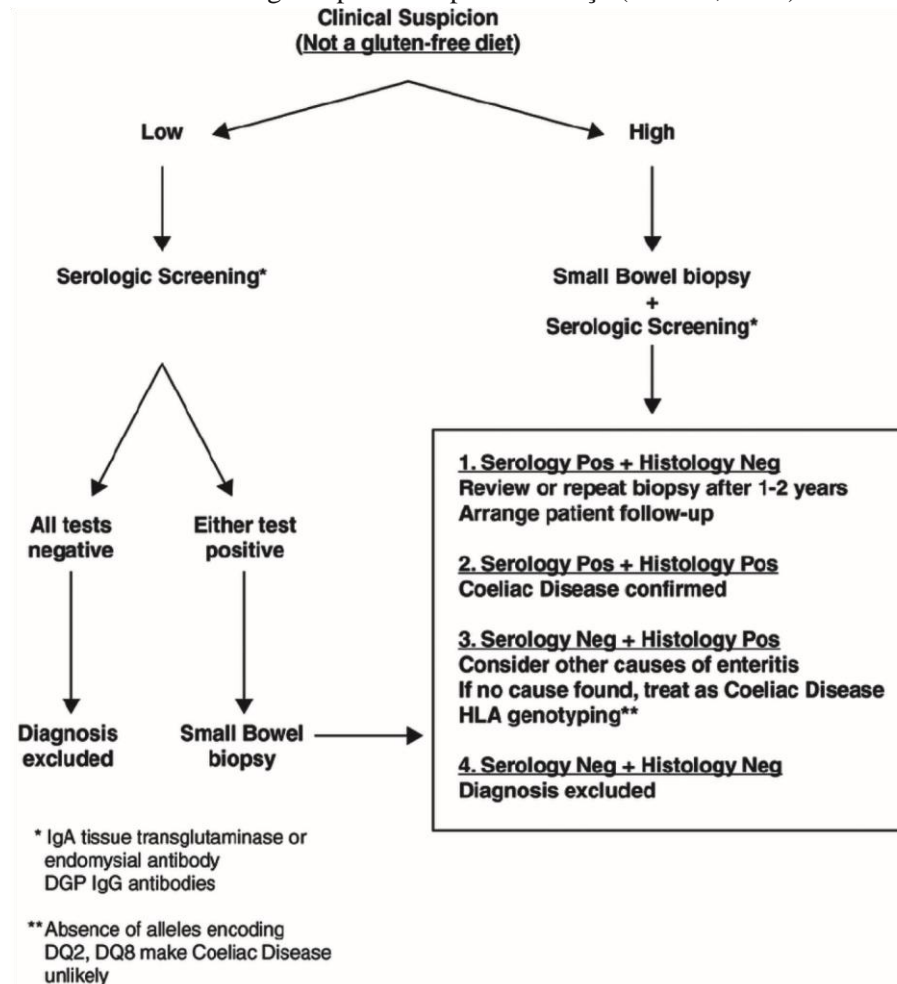


Figura 1 - Suspeita Clínica de Doença Celíaca (WGO-OMGE Practice Guideline, 2005)

Tratamento

O tratamento da Doença Celíaca se baseia, principalmente, na inserção de uma dieta isenta de glúten, que deve ser mantida por toda a vida. Cada indivíduo apresenta uma tolerância diferente ao glúten, devendo ser considerados os fatores a seguir quando planejada a dieta: situação fisiopatológica e necessidades nutricionais, de acordo com a idade do paciente, etapa evolutiva da doença e estado de gravidade do doente. Em geral, uma dieta com menos de 10mg por dia não causa anormalidades histológicas no intestino delgado do paciente com Doença Celíaca. A resposta terapêutica a esse tratamento tende a ser rápida, com desaparecimento dos sintomas e negatização de marcadores sorológicos específicos. Entretanto, a normalização histológica das lesões duodenais é muito rara em adultos e pode haver retrocessos na evolução associados a técnicas dietéticas inadequadas. A ampliação da dieta, portanto, deve ser progressiva e individualizada (ABBAD *et al.*, 2012).

A Doença Celíaca é uma doença disabsortiva, podendo estar associada a carência de nutrientes essenciais. Nesse sentido, é importante que o diagnóstico e tratamento sejam precoces, uma vez que alguns danos causados por deficiência nutricional são irreversíveis, como o retardo no crescimento. Assim, deve ser feito acompanhamento nutricional, com rastreamento para deficiência de ferro, folato, cálcio, vitaminas D e B12. Alguns medicamentos são utilizados nesse caso para correção de carência, como coadjuvantes para facilitar a digestão de gorduras (enzimas pancreáticas) e para tratamento de infecções concomitantes (antimicrobianos).

Os corticosteroides estão indicados nos casos de diarreia intensa, desidratação, emagrecimento, acidose, hipocalcemia e hipoproteinemia, mas habitualmente ocorre deterioração clínica após a sua suspensão (DANI e PASSOS, 2011).

O tratamento tem como objetivo eliminar as alterações fisiopatológicas intestinais, facilitar e favorecer a absorção de nutrientes, normalizar o trânsito intestinal, recuperar o estado nutricional do paciente e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A Doença Celíaca pode levar a diferentes graus de desnutrição, desidratação e carências. Os meios de reposição dependem dos dados clínicos e laboratoriais.

A nutrição parenteral é feita em casos muito graves em que não é possível controlar a diarreia e quando os distúrbios hidroeletrolíticos e ácido/base são graves. Também pode ser realizada a nutrição parenteral associada a nutrição enteral, quando se tem uma necessidade de reposição rápida de água, eletrólitos e oligoelementos, mas com diarreia controlada, podendo administrar alimentos de fácil digestão e absorção, bem como medicamentos. Existem preparações comerciais especiais para dieta enteral que também podem ser utilizadas.

A nutrição oral é dividida em três partes para que seja realizada a recuperação do epitélio intestinal. A primeira fase é constituída por substituição de alimentos com glúten, isenção de alimentos com lactose e dieta pobre em sacarose com utilização de gorduras vegetais, carnes de animais, proteínas vegetais, legumes e frutas de pouco resíduo. Na segunda fase, a alimentação vai se tornando cada vez mais abrangente, até o doente receber dieta habitual para sua faixa etária apenas com isenção de glúten. A terceira fase é a manutenção da dieta sem glúten, sendo a parte mais difícil, principalmente para crianças que, em atividades sociais, não podem compartilhar os hábitos alimentares de outras crianças (DANI e PASSOS, 2011).

A dieta com restrição de glúten tem restrições financeiras e sociais, apresentando dificuldade de adesão rigorosa ao tratamento convencional pelos pacientes. Nesse sentido, têm sido pesquisadas outras formas de tratamento para substituí-lo como o uso de enzimas endoproteolíticas, inibição da transglutaminase tecidual, o bloqueio da apresentação HLA DQ e uso de citocinas neutralizadoras de célula T glúten reativa (DANI e PASSOS, 2011).

A persistência dos sintomas, após a introdução do tratamento, esta relacionada em geral com a ingestão consciente ou inadvertida de glúten. Entretanto, pode ser devido a outras causas que devem ser investigadas como intolerância a lactose, supercrescimento bacteriano, insuficiência

pancreática, síndrome do intestino irritável, enteropatia associada a linfoma de linfócitos T ou Doença Celíaca refratária (DANI e PASSOS, 2011).

O tratamento cirúrgico é indicado apenas quando ocorre perfuração, o que é muito raro. Pode ser indicado em neoplasias ou linfomas, conforme localização e estágio (DANI e PASSOS, 2011).

Evolução e prognóstico

Com a retirada do glúten da alimentação, a resposta clínica tende a ser bastante rápida, com evolução extremamente significativa. Ocorre uma considerável mudança no aspecto do celíaco e melhoria da qualidade de vida. A fertilidade, caso comprometida, retorna ao normal, devendo ser realizada a orientação às pacientes quanto a possíveis gestações (SILVA, 2012).

Existem poucos estudos que abordam o prognóstico da doença à longo prazo. No entanto, existem diversos relatos acerca de complicações não malignas, como osteoporose, esterilidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos. O prognóstico encontra-se intimamente relacionado a época em que foi realizado o diagnóstico. Os indivíduos que apresentam diagnóstico precoce, o prognóstico é excepcionalmente favorável. Em contraste, quando o diagnóstico ocorreu tardiamente, pode ocorrer a instalação de patologias irreversíveis, como neuropatias e doença óssea, resultando em transtornos permanentes.

Homes e colegas demonstraram através dos seus estudos que o cumprimento da dieta restrita isenta de glúten reduz o risco de linfoma e de outras doenças malignas. Os indivíduos que não aderem ao tratamento apresentam risco muito maior para o desenvolvimento de linfomas, neoplasias de esôfago e laringe e adenocarcinoma do intestino delgado.

A taxa de mortalidade de pacientes com Doença Celíaca na Escócia foi 1,9 vezes maior do que a taxa da população em geral, segundo os estudos de Logan e colaboradores, 1989. A causa de morte mais relacionada a Doença Celíaca é o linfoma não Hodgkin. Nesses casos, o prognóstico é bastante pobre.

Dessa forma, como tais enfermidades são de difícil diagnóstico, conclui-se a necessidade de acompanhar periodicamente os doentes e, qualquer manifestação clínica e/ou laboratorial distinta devem ser exaustivamente investigadas.

Referências bibliográficas

- ABBAD, A. K.; KUMAR, V.; MITCHELL, R. N. **Fundamentos de Patologia - Robbins & Cotran - 8ª Ed.** – Elsevier. 2012.
- BEVAN, S.; POPAT, S.; BRAEGGER, C.P.; BUSCH, A.; O'DONOGHUE, D.; FALTH-MAGNUSSON, K.; FERGUSON, A.; GODKIN, A.; HOGBERG, L.; HOLMES, G.; HOSIC, K. B.; HOWDLE, P. D.; JENKINS, H.; JEWELL, D.; JOHNSTON, S.; KENNEDY, N. P.; KERR, G.; KUMAR, P.; LOGAN, R. F. A.; LOVE, A. H. G.; MARSH, M.; MULDER, C. J.J.; SJOBERG, K.; STENHAMMER, L.; WALTER-SMITH, J.; MAROSSY, A. M.; E HOULSTON, R. S. *Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. J Med Genet*, v. 36, p.687-690, 1999.
- BRONSTEIN, M. *Afinal, o gluten faz mal?* São Paulo: Nutrição Prática e Saudável. Entrevista concedida a Silvia Poppovic. 2016.
- CASTRO, L.P; COELHO, L.G.V. *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Medsi; v.1; p.1079-1096. 2004.
- DANI, R.; PASSOS, M.C.F. *Gastroenterologia essencial*. Rio de Janeiro. E.4; p.294330.
- DEPIN, M.; VALMORBIDA, A. A “vilanização” do glúten: até onde vai o terrorismo nutricional? **Nutrição Informa**, v.5, p.18-20, 2015.
- DIAS, J.A. *In time: celiac disease - some current aspects of epidemiology and research. Rev. paul. pediatr.*, São Paulo , v. 34, n. 2, p. 139-140, June 2016 .

- HOULSTON, R.S.; FORD, D. *Genetics of coeliac disease*. **QMJ**, v.89, p. 737-743, 1996. MACDONALD, W.C.; DOBBINS, W.O.; RUBIN, C.E.: *Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine*. **N Engl J Med**, v.272, n.9, p.448-456, 1965;
- PEREIRA, A. P. V.; SILVA, B. S. *Aspectos Fisiopatológicos da Doença Celíaca*. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, São Paulo, v. 14, n. 34, jan./mar. 2017.
- PINHEIRO, P.; *Doença celíaca – Enteropatia por glúten*. Acedido em: 18, 11, 2017, em: <https://www.mdsaude.com/2013/01/doenca-celiaca-gluten.html>.
- RISCH, N. *Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power affected relative pairs*. **Am J Hum Genet**, v.46, p. 229-241, 1990;
- SDEPANIAN, V.L.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES-NETO, U. *Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais*. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 244-257, dez. 1999.
- SDEPANIAN, V.L.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES-NETO, U. *Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos celíacos do Brasil*. **Jornal de Pediatria**. São Paulo, v. 77, n. 2, p. 132-138, 2001.
- SEVINC, E.; CETIN, F.H.; COSKUN, B.D. *Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease*. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 93, n. 3, p. 267-273, June 2017.
- SILVA, T.S.G; FURLANETTO, T.W. *Diagnóstico de doença celíaca em adultos*. **Rev da Associação Médica Brasileira**, v.56, n. 1, p. 122-126, 2010.
- UTIYAMA, S.R.; REASON, I.J.; KOTZE, L.M; *Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual*. **Arq. Gastroenterol**, v.41, n. 2, p.121-128, 2004.