

# BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

KATIELLE TEOTONIO GOMES  
LUANNA COMERIO

## **DOENÇA CELÍACA NO ADULTO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Thaísa de Moraes  
Ribeiro

VITÓRIA  
2012

KATIELLE TEOTONIO GOMES  
LUANNA COMERIO

## DOENÇA CELÍACA NO ADULTO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 21 de Junho de 2012.

COMISSÃO EXAMINADORA

Thaísa de Moraes Ribeiro

Prof.(a) Thaísa de Moraes Ribeiro  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientadora

Prof.(a) Lívia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Fabiano Quarto Martins

Prof. Fabiano Quarto Martins  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Para Professora Maria Das Graças  
Silva Mattede pela companhia  
constante na execução desse  
trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por nos permitir realizar mais uma etapa de vida. Aos nossos pais, pela paciência e pelo amor em todas as fases desta conquista. As nossas irmãs pelo apoio e incentivo. À orientadora e amiga, Thaísa de Moares Ribeiro, pela permanente colaboração, pela amizade e pelo carinho.

" A complexidade do mundo é tão grande que seria simplesmente ridículo alguém aparecer como dono de uma fórmula aplicável a todas as situações...  
... de todas as regiões, de todos os países e de todos os continentes. Mas acontece que, para além das diversidades (e notas individualizantes), há problemas que atingem praticamente a humanidade inteira, embora em proporções diversas e de ângulos especiais."

Dom Hélder Câmara

## RESUMO

A doença celíaca (DC) é, simultaneamente, uma doença auto-imune e uma forma de intolerância alimentar, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. Caracteriza-se por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, que pode evoluir para atrofia das vilosidades e má absorção. A apresentação em idade adulta é hoje mais frequente que a pediátrica, com uma prevalência próxima de 1% na população em geral. As manifestações clínicas da DC variam desde pacientes assintomáticos até formas graves de síndromes má absorptivas, podendo envolver múltiplos sistemas e aumentar o risco de algumas neoplasias. O suposto diagnóstico da DC baseia-se no exame clínico, na anamnese detalhada, na avaliação dos marcadores séricos e na análise histopatológica do intestino delgado. O diagnóstico final deve ser fundamentado na biópsia, que revela vilosidades atrofiadas ou ausentes. Os marcadores sorológicos de DC mais sensíveis e específicos são os anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual e anti-endomísio. O tratamento é fundamentalmente dietético e consiste na exclusão de glúten, podendo ser necessário recorrer a suplementos nutricionais e, em alguns casos, a imunossupressores. Este trabalho procura realizar uma revisão bibliográfica dos principais artigos publicados recentemente sobre manifestações clínicas da DC no adulto. Será um estudo descritivo que visa a rever a literatura mais recente e relevante sobre DC no adulto.

**Palavras Chave:** Doença celíaca; adulto; dieta livre de glúten.

## ABSTRACT

Celiac disease (CD) is both an autoimmune disease and a form of food intolerance triggered by ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. It is characterized by chronic inflammation of the mucosa of the small intestine that can lead to villous atrophy and malabsorption. The presentation in adulthood is now more common than pediatric, with a prevalence of 1% in the general population. Clinical manifestations of CD vary from asymptomatic to severe forms of poor absorptive syndromes and may involve multiple systems and increase the risk of some cancers. The presumptive diagnosis of CD is based on clinical examination, the detailed history, evaluation of serum markers and histopathological analysis of the small intestine. The final diagnosis should be based on biopsy, which revealed villous atrophied or absent. The serological markers of CD that are more sensitive and specific are anti-IgA antibodies, anti-tissue transglutaminase endomísio. Treatment is primarily dietary and consists in the removal of gluten, may be necessary nutritional supplements, and in some cases, immunosuppressants. This paper conducts a literature review of articles published recently on the main clinical manifestations of CD in adults. Is a descriptive study aimed at reviewing the latest literature and relevant about DC in the adults.

**Keywords:** celiac disease, adult, gluten-free diet.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Aumento da taxa de incidência da DC em pessoas com mais de 60 anos de idade durante um período de 56 anos em Olmsted County, Minnesota (1950-2006) ..... 18
- Figura 2 - Patogênese da Doença Celíaca.....22
- Figura 3 - Dermatite herpetiforme. ....27
- Figura 4 - Algoritmo para o diagnóstico da doença celíaca sem complicações.....31
- Figura 5 - Mulher de 39 anos com DC. Histológico obtido durante biópsia duodenal revela Marsh tipo 1.....35
- Figura 6 - Homem 53 anos de idade, com DC. Histológico obtido durante biópsia duodenal mostra lesões Marsh tipo 3C.....35
- Figura 7 - Homem de 47 anos com DC desconhecida. TC MD com enteróclise mostra a reversão das pregas jejunoileais .....37
- Figura 8 - Homem de 58 anos com DC. TC MD axial com enteróclise mostra ingurgitamento das veias mesentéricas .....37



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Formas de Apresentação da DC .....	24
Tabela 2: Estimativa da sensibilidade e especificidade do diagnóstico sorológico da DC baseado em estudos em adultos. ....	33
Tabela 3: Novas terapias para DC .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

- APC - Células Apresentadoras de Antígeno
- DC - Doença Celíaca
- DH - Dermatite Herpetiforme
- DMO - Densitometria Mineral Óssea
- DRGE - Doença do Refluxo Gastroesofágico
- EMA - Anticorpo Anti- Endomísio
- GFD - Dieta sem Glúten
- HCV - Vírus da Hepatite C
- HLA - Antígeno Leucocitário Humano
- LIE - Linfócitos Intra-Epiteliais
- TC MD - Tomografia Computadorizada MD
- TGF-B - Fator de Crescimento Beta
- TTG - Anticorpo Anti- Transglutaminase Tecidual

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
1.1 OBJETIVOS.....	14
<b>1.1.1 Objetivo Geral</b> .....	14
<b>1.1.2 Objetivos Específicos</b> .....	14
1.2 JUSTIFICATIVA.....	14
2. DOENÇA CELÍACA NO ADULTO .....	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	15
2.2 PATOGÊNESE .....	19
2.3 SINAIS E SINTOMAS .....	22
2.4 DIAGNÓSTICO.....	30
<b>2.4.1 Testes sorológicos</b> .....	31
<b>2.4.2 Biópsia intestinal</b> .....	34
<b>2.4.3 Tomografia computadorizada MD convencional (Enteróclise)</b> .....	36
2.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS .....	37
2.6 TRATAMENTO .....	38
2.7 COMPLICAÇÕES.....	43
3 METODOLOGIA.....	45
4 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é, simultaneamente, uma doença auto-imune e uma forma de intolerância alimentar, desencadeada pela ingestão de glúten, contido em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, em indivíduos geneticamente susceptíveis. (SCHUPPAN et.al., 2009) Caracteriza-se por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado, que pode evoluir para atrofia das vilosidades, má absorção e uma variedade de manifestações clínicas gastrointestinais e extra-gastrointestinais. (KOTZE, 2006)

A prevalência da DC tem vindo a aumentar, principalmente devido um melhor reconhecimento da doença. No entanto, a maioria dos casos permanece não diagnosticada. A prevalência na população em geral é próxima de 1%. (TACK et al, 2010) O pico de diagnóstico na idade adulta ocorre na 4ª e 5ª décadas de vida; o sexo feminino é cerca de duas vezes mais afetado do que o masculino. (RASHTAK; MURRAY, 2009) O risco é maior em familiares de indivíduos afetados, pessoas com diabetes melitus e outras doenças auto-imunes como as tireoidopatias. (WOODWARD, 2010) (RASHTAK; MURRAY, 2009)

A DC resulta da interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos. O glúten é o fator indutor da doença. Trata-se de uma proteína existente em diversos cereais, constituída por prolaminas e gluteninas. As prolaminas tóxicas encontram-se no trigo (gliadina), cevada (hordeína) e centeio (secalina). (KOTZE, 2006) Sabe-se que as moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 têm uma elevada afinidade para os peptídeos com polaridade negativa. A glutamina pode ser convertida em ácido glutâmico, numa reação em que a transglutaminase tecidual intervém como catalisador, resultando em aumento da reatividade com as moléculas HLA. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Cerca de 90-95% dos doentes expressam moléculas do complexo de histocompatibilidade (HLA). Contudo, a molécula DQ2 é comum na população em geral, de forma que apenas uma pequena proporção virá a desenvolver DC. Estima-

se que os genes HLA contribuem somente para 30-35% do componente hereditário da doença. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Tornou-se evidente durante os últimos 20 anos que a DC produz um espectro de características clínicas que vão desde má absorção grave, com profunda deficiência nutricional a apresentação com um único sintoma, tais como anemia, osteoporose acelerada, ou osteomalacia. Por razões desconhecidas, a apresentação de sintomas intestinais é menos proeminente em pacientes celíacos idosos, quando comparados aos jovens. Em vez disso, os sinais de deficiência de micronutrientes podem ser os primeiros e, muitas vezes, os únicos sinais da doença nos adultos. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

O suposto diagnóstico da DC baseia-se na anamnese detalhada, no exame clínico, na avaliação dos marcadores séricos e na análise histopatológica do intestino delgado. O diagnóstico final deve ser fundamentado na biópsia, que revela vilosidades atrofiadas ou ausentes. (TACK et al, 2010)

Na avaliação sorológica, há adequada correlação entre o anticorpo anti- endomísio (EMA) e o anticorpo anti- transglutaminase (TTG), com nível de confiabilidade para o rastreamento diagnóstico e a monitoração da doença. Os anticorpos anti-gliadina têm sensibilidade e especificidade baixas. (BRIANI; SAMAROO; ALAEDINI, 2008)

A DC está associada à morbidade e à crescente mortalidade. A única forma de melhorar o prognóstico da doença é o tratamento dietoterápico, que consiste na exclusão do glúten da dieta. A dieta desses indivíduos deve atender às necessidades nutricionais, de acordo com a idade. (TACK et al, 2010)

Depois de se iniciar o tratamento com a dieta isenta de glúten (GFD), a melhora clínica é rápida, havendo desaparecimento dos sintomas gastrointestinais dentro de dias ou semanas. A normalização funcional e histológica da mucosa intestinal pode, porém, demorar de 6 a 19 meses, e ainda estar incompleta; em alguns casos, entre 24 e 48 meses. (RUBIO-TAPIA et al., 2010)

As possíveis complicações da DC ocorrem tipicamente após vários anos de evolução da doença e incluem DC refratária, neoplasias, crise celíaca aguda, jejuno-ileite ulcerativa e fratura. (SAMÕES,2010)

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica de artigos recentes sobre Doença Celíaca no adulto.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

Descrever as principais manifestações atípicas com o objetivo de conhecimento clínico, diagnóstico e tratamento da Doença Celíaca no adulto.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A maioria dos doentes adultos portadores de DC passará sem diagnóstico se o médico só pensar na doença quando na presença de manifestações clássicas. Nesse aspecto, identifica-se a necessidade de melhor caracterizar o cenário da DC relacionado às diversas formas clínicas, condutas diagnósticas, práticas alimentares e qualidade de vida desses indivíduos.

O conhecimento das dificuldades pode facilitar o desenvolvimento de estratégias que minimizem os problemas dos celíacos.

## 2. DOENÇA CELÍACA NO ADULTO

A doença celíaca (DC) é uma doença inflamatória crônica da mucosa do intestino delgado, desencadeada e mantida principalmente pelas proteínas do glúten. (SCHUPPAN et.al., 2009) Glúten é uma substância albuminoide, insolúvel em água, que, junto com o amido e outros compostos, se encontra na farinha de trigo, centeio, cevada e aveia. (KOTZE, 2006)

A DC é caracterizada por uma resposta auto-imune, tanto celular como humoral, em indivíduos geneticamente susceptíveis, resultando em lesão da mucosa intestinal. Desenvolve-se então uma má absorção, ocasionando problemas relacionados com desnutrição, incluindo anemia, deficiências de vitaminas, osteoporose e distúrbios neurológicos. (TACK et al, 2010) A apresentação clínica pode ser variável, desde sintomas clássicos de má absorção, comumente vistos em crianças, a mais sutis descobertas tipicamente vistas em adultos. (WOODWARD,2010)

A interação entre o sistema imunológico e o glúten pode se expressar em diferentes níveis: enteropatia ou lesão intestinal (doença celíaca), dano na pele (dermatite herpetiforme), na mucosa oral (estomatite aftosa de repetição), nas articulações (algumas artrites) ou nos rins (nefropatia por IgA). A DC é a forma mais frequente de apresentação. É também conhecida como espru celíaco, espru não-tropical, enteropatia glúten-induzida, enteropatia glúten-sensível, esteatorréia idiopática ou espru idiopático. (KOTZE, 2006)

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

Até o ano de 1970, a prevalência global estimada de DC na população geral foi de 0,03%. Atualmente, a prevalência estimada é de 1%, com uma probabilidade estatística de 0,5-1,26% na população em geral da Europa e USA. Mesmo sabendo que a taxa de ocorrência real da DC tem sido subestimada por muitas décadas, a prevalência desta doença está aumentando. Avanços nos métodos de diagnóstico e

melhoria na triagem têm desempenhado um importante papel nesse aumento, mas os fatores ambientais também têm sido importantes. (TACK et al, 2010)

Apesar dos avanços na triagem para DC, ela permanece subdiagnosticada. Na população em geral, a razão entre os pacientes com DC que receberam um diagnóstico preciso e aqueles que nunca foram diagnosticados foi relatada com uma variação de 1:5 até 1:10. O desconhecimento da DC pelos médicos, provavelmente, ainda induz a muitos erros e atrasos no diagnóstico. (TACK et al, 2010)

A variedade de fatores genéticos e ambientais, incluindo hábitos alimentares, está na base das variações na frequência da DC observada em diferentes regiões do mundo. Como esperado, em populações de alto risco a prevalência da DC é muito maior do que na população em geral. (TACK et al, 2010)

A DC é uma desordem multigênica, em que o fator de risco mais dominante é a codificação do genótipo das moléculas HLA de classe II HLA-DQ2 (codificado por HLA-DQA1 \* 0501 e HLA-DQB1 \* 02) e HLA-DQ8 (codificada pelo HLA-DQA1 \* 0301 e HLA-DQB1 \* 0302). Cerca de 90% dos indivíduos com DC carregam o DQ2 heterodímero codificado quer em cis ou em trans, e praticamente todos os pacientes restantes expressam DQ8. O heterodímero HLA-DQ2 é frequentemente encontrado em populações brancas na Europa Ocidental (20-30%), norte e oeste da África, Oriente Médio e Ásia Central, enquanto o HLA-DQ8 é mais prevalente em América Latina e do Norte Europa. (TACK et al, 2010)

A população Saharawi de origem árabe e que vive na Argélia, tem a maior prevalência de DC (5,6%) entre todos os povos mundiais. Em contraste, a DC parece ser rara em indivíduos de ascendência japonesa e chinesa, para os quais a frequência de HLA-DQ2 é insignificante. (TACK et al, 2010)

A doença tem componente familiar e aproximadamente 10 a 15% de parentes de primeiro grau são afetados. (WOODWARD,2010) Em parentes de segundo grau essa relação pode chegar a 1:39. (TACK et al, 2010)



A DC pode ser diagnosticada em qualquer idade, com um pico na infância e na quarta e quinta décadas de vida para as mulheres e os homens, respectivamente. Atualmente, a prevalência global relatada em crianças varia de 0,31% para 0,9%. A prevalência em adultos é de aproximadamente 1-2% na Europa e 0,4-0,95% nos EUA. (TACK et al, 2010) Mais recentemente, um estudo da Finlândia encontrou uma prevalência ainda maior, comprovada por biópsia, de DC (2,13%) em pessoas mais velhas (52-74 anos). (RASHTAK; MURRAY, 2009)

Os dados sugerem que a incidência da DC é crescente na população adulta, particularmente entre idosos. Estudos recentes reportam que a incidência varia de 19% para 34% nesta faixa etária. Os dados de Murray et al. sugerem que as taxas de incidência continuam a aumentar em idosos. (Figura 1) (MUKHERJEE et al., 2010)

Um estudo de 2440 pacientes com DC nos Estados Unidos relatou que a proporção de pacientes idosos com DC diagnosticada é semelhante a dos que foram diagnosticados antes dos 18 anos de idade (16% vs 15%, respectivamente) . Um estudo recente demonstrou que a DC pode ocorrer verdadeiramente pela primeira vez em um idoso, apesar de ocorrer ao longo da vida uma aparente tolerância à ingestão de glúten e não apenas ser diagnosticada nesta idade. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

Similar a outras doenças auto-imunes, a DC ocorre mais frequentemente em mulheres, com uma relação de 2:1. (RASHTAK; MURRAY, 2009) Isso possivelmente se relaciona com a maior probabilidade de detecção, como resultado da deficiência de ferro, ou associado a própria auto-imunidade. (WOODWARD,2010) Em ambos, homens e mulheres, a taxa incidência continua a aumentar até 65 anos de idade, altura em que essa começa a diminuir em mulheres e continua a aumentar gradualmente nos homens. No entanto, a taxa de incidência é ainda maior em mulheres com mais de 65 anos de idade, em comparação com os homens da mesma idade. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

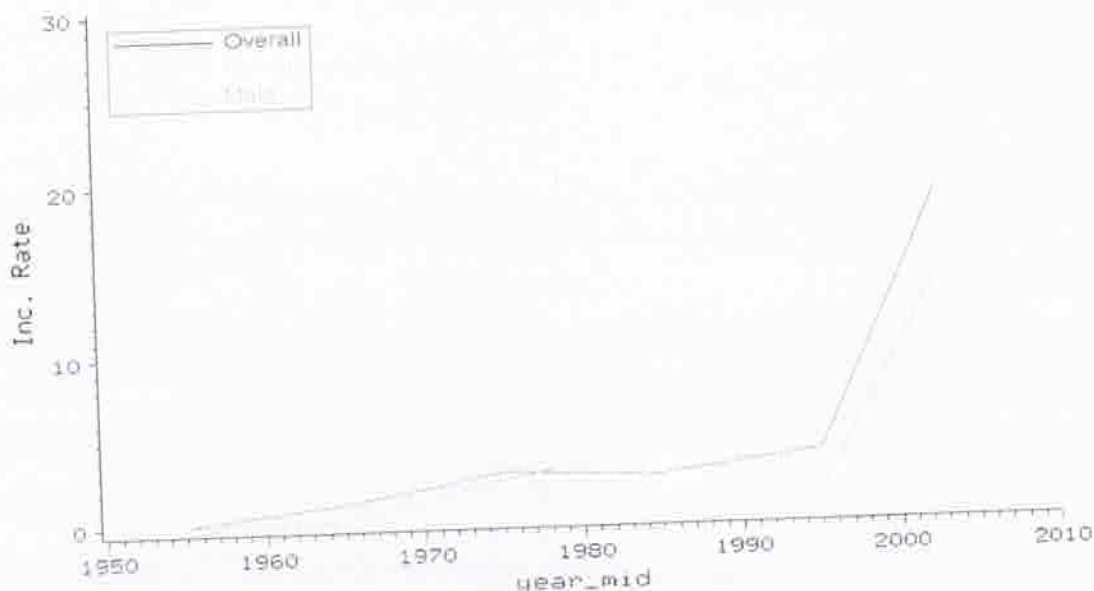


Figura 1 - Aumento da taxa de incidência da DC em pessoas com mais de 60 anos de idade durante um período de 56 anos em Olmsted County, Minnesota (1950-2006)

Fonte: Rashtak e Murray (2009)

Um estudo epidemiológico sugeriu que piores condições socioeconômicas podem proteger contra o desenvolvimento da DC. Variação da flora intestinal, infecções e diferenças na dieta, que são fatores envolvidos na maturação das funções imunomoduladoras, podem por sua vez precipitar o desenvolvimento da doença. (TACK et al, 2010)

Infecções após o nascimento têm sido propostas para contribuir para o desenvolvimento de DC. Considerando que o papel da infecção com o adenovírus tipo 12 neste processo permanece controverso, a associação da infecção pelo HCV e DC é bem documentada. Um estudo prospectivo demonstrou que as frequentes infecções por rotavírus, causa mais comum de gastroenterite infantil, representam um fator de risco independente em indivíduos geneticamente susceptíveis. A infecção por rotavírus altera a permeabilidade e o equilíbrio das citocinas na mucosa intestinal, reforçando a penetração dos peptídeos do glúten. A influência de infecções com outros microorganismos intestinais comuns, incluindo *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* e enterovírus ainda não foi esclarecida. (TACK et al, 2010)

## 2.2 PATOGÊNESE

A DC resulta da interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos. A doença é familiar, mesmo que os sintomas sejam mínimos ou inexistentes, apresentando concordância de cerca de 70% em gêmeos homozigóticos. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Praticamente todos os pacientes com DC apresentam genes HLA da classe II HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 como pano de fundo genético comum. No entanto, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 são expressos em 30% a 35% das populações onde a DC é predominante, com apenas 2% a 5% de portadores do gene com DC em desenvolvimento. Isto implica em outros fatores, genéticos e ambientais, como contribuintes para a manifestação da doença, a maioria dos quais são relacionados com a regulação de células T e inflamação. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Têm sido identificados múltiplos genes não-HLA presumivelmente implicados na patogênese da doença. No entanto, a geral contribuição genética desses polimorfismos combinados foi estimada em apenas 3% -4%, em comparação com 30% -35% para o HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Estas moléculas de classe II são expressas em células apresentadoras de antígenos, principalmente macrófagos, células dendríticas e as células B. Peptídeos do glúten são apresentados para estas moléculas HLA de classe II associadas à doença. Isto pode conduzir à ativação das células TCD4 -helper 1 (Th1), células na lâmina própria que são as efetoras centrais da inflamação intestinal, resultando em hiperplasia das criptas e atrofia de vilosidades. Estas observações indicam que a DC resulta da desregulação de uma geralmente suprimida resposta das células T para o glúten, em um subgrupo de portadores de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Quando as proteínas dos cereais são solúveis em álcool são denominadas prolaminas; e as insolúveis, glutelinas. As prolaminas do trigo são gliadinas; do centeio, secalinas; da cevada, hordeínas e da aveia, aveninas. As gliadinas – e destas as alfa gliadinas – seriam tóxicas para os celíacos. (KOTZE, 2006)

Os fatores imunológicos estão sendo cada vez mais conhecidos na DC. É de conhecida importância o aumento do número de linfócitos intra-epiteliais (LIE) na mucosa de celíacos, tanto em atividade como em remissão. Posteriormente, se verificou tratarem de linfócitos T com receptores gama/delta, considerados como marcadores precoces da DC. Tal fato permite identificar formas latentes de DC, tanto em indivíduos com arquitetura, mucosa preservada e presença de anticorpos positivos, como em familiares de celíacos. Em pacientes com outras expressões de sensibilidade ao glúten, tais como dermatite herpetiforme, aftas recorrentes e artralgias, a presença de tais células aponta para o correto diagnóstico. (KOTZE, 2006)

Atualmente, considera-se que a DC esteja associada a uma resposta auto-imune altamente específica ao endomísio, estrutura da matriz extracelular. O antígeno endomísial foi identificado como transglutaminase tecidual (TTG). A gliadina da dieta atravessa a barreira epitelial intestinal e é exposta a TTG. Esta enzima é secretada em pequenas quantidades principalmente por células mononucleares, fibroblastos e células endoteliais que residem na matriz subepitelial do intestino. Ambos, o influxo de gliadina e a liberação da TTG, aumentam durante infecção viral ou bacteriana, conhecidamente deflagradoras de DC clinicamente silenciosa. Os peptídeos derivados da gliadina, das variantes da gliadina desaminada pela TTG ou complexos gliadina-TTG são então levados às células apresentadoras de antígenos (APC) que carregam o gene HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. As células CD4+ que reconhecem estes peptídeos através de seus receptores complementares (TCR) tornam possível uma resposta Th1 ou Th2, com secreção de citocinas. (figura 2) (SCHUPPAN et.al., 2009) (KOTZE, 2006)

Citocinas Th1 (primariamente fator de necrose tumoral alfa) induzem os fibroblastos intestinais a liberarem metaloproteinases da matriz (proteoglicanas MMP-3). Em adição, MMP-3 podem superativar MMP-1. (KOTZE, 2006) Isso resulta no remodelamento da mucosa e atrofia das vilosidades. Outras citocinas tais como IL-18, IFN-, ou IL-21 parecem desempenhar um papel na polarização e manter a resposta Th1. (SCHUPPAN et.al., 2009)

A resposta Th2 promove a maturação de células B e expansão das células plasmáticas que produzem anticorpos IgA contra gliadina, TTG e ligação cruzada de complexos gliadina-tTG. Estas células B podem ser preferencialmente estimuladas, porque também podem apresentar antígenos como peptídeos de gliadina desaminada às células T específicas da DC. (KOTZE, 2006)

A TTG, como as plasminas, é necessária para a ativação do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ). Demonstrou-se, in vitro, que este fator é necessário para a diferenciação do epitélio intestinal, bem como para a reparação às injúrias da mucosa. Experiência in vitro mostram que os auto-anticorpos anti-TTG bloqueiam a diferenciação epitelial da mucosa celíaca, explicando a falta de diferenciação no epitélio das vilosidades nesta afecção. (KOTZE, 2006)

Para além desta resposta adaptativa, está também envolvida a imunidade inata. Os peptídeos de glúten induzem a expressão de IL-15 e MIC+HLA-E (ligados MHC I não-clássicos) pelos enterócitos, o que ativa os linfócitos T CD8+ intra-epiteliais que, por sua vez, expressam os receptores natural-killer NKG2D e CD94/NKG2C. Da interação entre os dois tipos de célula resultam a libertação de moléculas citotóxicas. (SCHUPPAN et.al., 2009)

A DC compromete o intestino delgado proximal, afetando os locais nobres da absorção. O comprimento do intestino lesado na DC varia de paciente a paciente, correlacionando-se com a gravidade dos sintomas clínicos. Quanto mais grave a lesão e maior o segmento atingido, mais intensa será a má absorção e mais doente o indivíduo. (KOTZE, 2006)

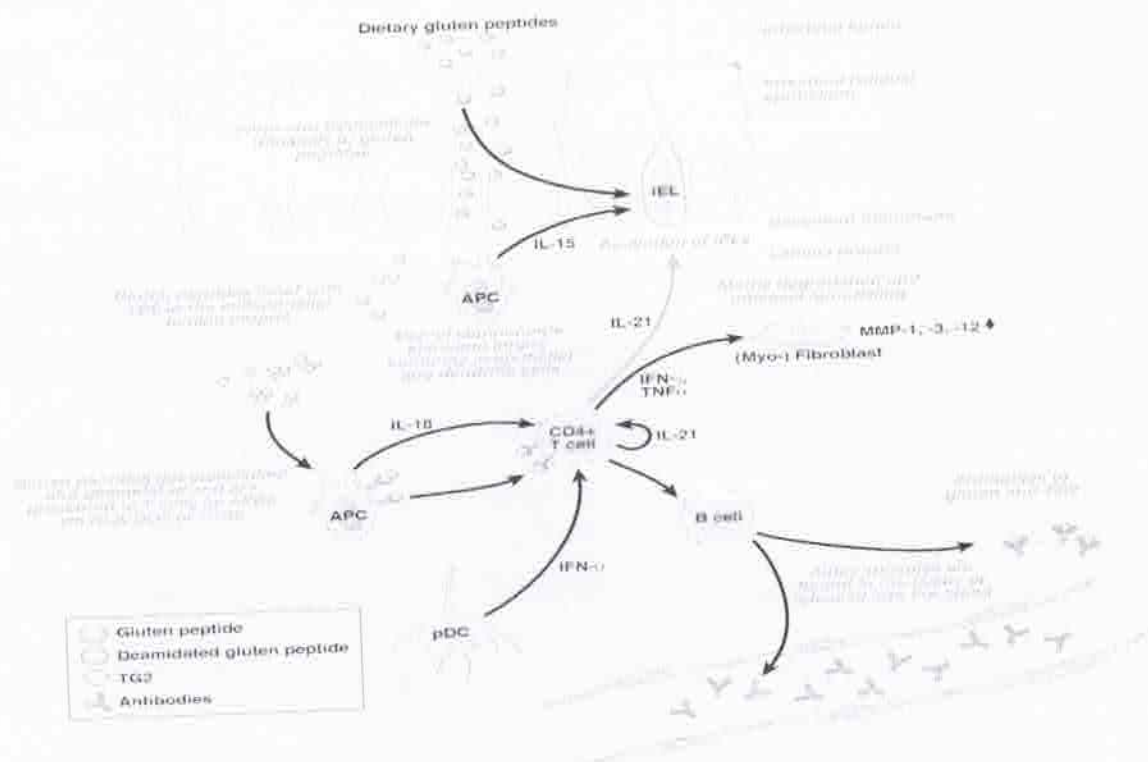


Figura 2 - Patogênese da Doença Celíaca.

Fonte: Schuppan et.al. (2009)

### 2.3 SINAIS E SINTOMAS

Tornou-se evidente durante os últimos 20 anos que a DC produz um espectro de características clínicas que vão desde má absorção grave, com profunda deficiência nutricional, a apresentação com um único sintoma, tais como anemia, osteoporose acelerada, ou osteomalacia. (RASHTAK; MURRAY, 2009) O quadro clínico variável da DC tem ambas as bases, genéticas e imunológicas, assim como outros fatores parecem afetar a manifestação clínica da doença como a idade de início da lesão na mucosa, os hábitos alimentares e o sexo. (TACK et al, 2010)

O espectro da DC atualmente engloba quatro formas de apresentação: a forma clássica, principalmente diagnosticada entre 6 e 18 meses de idade, que é caracterizada por atrofia de vilosidades e sintomas típicos de má absorção intestinal. A forma atípica é caracterizada por anormalidades na arquitetura da

mucosa do intestino delgado e sintomas intestinais menores. Pacientes com esta forma apresentam-se predominantemente com vários sinais e sintomas extra-intestinais, tais como a osteoporose, neuropatia periférica, anemia e infertilidade. Cerca de 50% dos pacientes com DC apresentam sintomas atípicos. A forma latente é definida pela presença de moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, arquitetura normal da mucosa intestinal e possivelmente, sorologia positiva. Sinais e sintomas extra-intestinais podem ou não ocorrer. Nesta forma de doença, as alterações glúten-dependentes aparecem mais tarde na vida dos pacientes. A forma silenciosa está marcada por pequenas anormalidades da mucosa intestinal e na maioria dos casos associada à sorologia positiva para DC, mas é aparentemente assintomática. (TACK et al, 2010)

A DC também pode se manifestar de forma refratária, que é definida como enterite sintomática grave que não responde há pelo menos seis meses de uma dieta rigorosa sem glúten. Os pacientes com esta condição têm alto risco de complicações. (SOYER et al., 2008)

Pacientes com as formas não clássicas da doença são normalmente detectados por meio de rastreio de populações de alto risco ou durante análise endoscópica por outras razões. Depois de iniciar uma dieta isenta de glúten (GFD), a maioria dos pacientes, independentemente da apresentação clínica, nota uma melhora de sua saúde física e psicológica. Isto indica que estes indivíduos assintomáticos, aparentemente saudáveis, são de fato afetados por características da doença não reconhecidas, como falta de apetite, alterações comportamentais e fadiga, e são mais susceptíveis a sofrerem as consequências da presença da doença durante anos. (TACK et al, 2010)

Um estudo coorte apontou que a idade média do diagnóstico de DC em idosos foi  $71,7 \pm 4,4$  anos. A duração da doença antes ao diagnóstico foi semelhante em cada faixa etária,  $5,8 \pm 12,0$  anos no grupo de adultos jovens e  $6,1 \pm 12,6$  anos no grupo de idosos, ( $p = 0,119$ ), ou seja, não houve uma longa duração dos sintomas em pacientes mais velhos, o que seria esperado. (MUKHERJEE et al., 2010)

Por razões desconhecidas, a apresentação de sintomas intestinais é menos proeminente em pacientes celíacos idosos, quando comparados com jovens, embora seja ainda muito comum. Muitos desses indivíduos adultos apresentam sintomas mais leves, como distensão abdominal, flatulência e desconforto abdominal, o que torna o diagnóstico mais difícil. Os sintomas clássicos de má absorção, tais como diarreia, perda de peso e dor abdominal, são menos comuns. A diarreia pode ser leve ou intermitente em adultos, podendo ainda apresentar-se com constipação. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

Um estudo coorte demonstrou resultados diferentes. Nos dois extremos de idade a diarreia foi a apresentação principal, ocorrendo em 50% dos pacientes na coorte de idosos e 49% no grupo de adultos jovens. Este foi um resultado inesperado nos pacientes idosos com doença celíaca, uma vez que, como já enfatizado, tem sido relatada normalmente a presença de leves queixas gastrointestinais, em oposição aos sintomas clássicos de má absorção. (tabela 1) (MUKHERJEE et al., 2010)

Tabela 1: Formas de Apresentação da DC

Apresentação	18-30 anos	≥ 65 anos	Valor - p
Número	149	125	
Diarreia <sup>a</sup>	49%	50%	0,921
Anemia	7%	11%	0,275
Doença óssea	3%	7%	0,151
Rastreio	13%	7%	0,096
Incidental	3%	9%	0,056
Outros <sup>b</sup>	24%	16%	0,096

<sup>a</sup> Diarreia em homens idosos versus homens adultos jovens,  $p=0,6$ ;

<sup>b</sup> Outras apresentações incluem: dermatite herpetiforme, dor abdominal, fadiga, neuropatia e perda de peso;

Fonte: Mukherjee et al. (2010)

A DC é a causa mais comum de esteatorréia em pessoas com mais de 50 anos de idade e a segunda causa mais comum em pessoas com mais de 65 anos. No entanto, parece que a má absorção intestinal induzida é bem tolerada em adultos.



(RASHTAK; MURRAY, 2009) Deve-se notar que a metade dos pacientes celíacos tem intolerância à lactose no momento da apresentação. Má digestão de açúcares pode causar distensão abdominal pós-prandial, flatulência e diarreia. (COTTON; TAICHMAN; WILLIAMS, 2011)

Os sinais de deficiência de micronutrientes podem ser os primeiros e, muitas vezes, as únicas apresentações da doença nos adultos. A anemia está presente em 60% a 80% dos pacientes adultos com DC e foi atribuída principalmente à deficiência de micronutrientes, especialmente ferro. Deficiências de outros nutrientes, tais como ácido fólico e vitamina B12, podem ser responsáveis por uma menor percentagem de anemia nesses pacientes. A hipótese é que a anemia da DC é multifatorial, e inflamação sistêmica também pode ser um fator na etiologia da anemia. Tem sido demonstrado que alguns pacientes com DC têm altos níveis de ferritina (um reagente de fase aguda) e de taxa de sedimentação de eritrócitos, sugestivos de inflamação sistêmica e anemia de doença crônica. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

Pacientes acima de 50 anos, com anemia por deficiência de ferro inexplicada, devem ser encaminhados para análise gastrointestinal, incluindo endoscopia digestiva alta e biópsias duodenais. Quando os pacientes encaminhados para endoscopia digestiva alta, como parte da investigação da anemia por deficiência de ferro, são examinados para DC por biópsias duodenais, 6% a 10% terão a DC, mesmo na ausência de outros sinais e sintomas. (COTTON; TAICHMAN; WILLIAMS, 2011)

Deficiência de cálcio e vitamina D pode ser outra apresentação clínica da DC que promove a diminuição da massa óssea, particularmente em adultos que são susceptíveis. (RASHTAK; MURRAY, 2009) Numerosos estudos têm mostrado que a doença óssea, especificamente osteoporose, é mais comum em pacientes com DC em comparação com a população em geral. Como tal, rastreio para a osteoporose e osteopenia é recomendado nesta população de pacientes. (MUKHERJEE et al., 2010) Uma dieta livre de glúten corrige a perda óssea em pacientes com doença leve e fornece melhoria significativa em pacientes com doença grave. (COTTON; TAICHMAN; WILLIAMS, 2011)

Analisando a DMO média dos pacientes com DC usando medidas DEXA, como esperado, a doença óssea foi mais comum em pacientes idosos em comparação com pacientes mais jovens. No entanto, o Z-score foi semelhante para pacientes celíacos idosos e jovens; um resultado mais esperado seria maior grau de perda óssea nos idosos. Embora as razões para esse achado não sejam claras, uma possível explicação é que a doença óssea em pacientes celíacos pode estar relacionada com um início precoce da formação óssea prejudicada devido à má absorção, secundária à auto-anticorpos anti-osso, ou uma combinação destes fatores. Estas vias poderiam conduzir a uma taxa acelerada e precoce de redução da massa óssea, como observado em pacientes jovens com DC. Em contraste, nos pacientes celíacos idosos, a atividade de remodelação óssea pode ser menos afetada pela patogênese subjacente da DC e mais sujeita a idade-efeito. No entanto, existe pouca literatura sobre o tema. (MUKHERJEE et al., 2010)

A desnutrição também pode causar hipoalbuminemia nestes pacientes, que adicionalmente pode levar a hipocalcemia e hipomagnesemia. Hipoalbuminemia em si também pode apresentar-se com edema e ascite nestes pacientes. Em cerca de 20% dos pacientes com DC, alterações hepatocelular podem ocorrer, apresentando-se com teste anormal da função hepática, uma doença chamada hepatite celíaca. Esta condição, por sua vez, pode conduzir a uma investigação adicional para a exclusão de outras causas de doenças hepáticas. Tem sido demonstrado que uma dieta isenta de glúten tem benefício sobre a resolução dos sintomas da hepatite celíaca. (WOODWARD,2010)

Além dos sintomas gastrointestinais e doenças que resultam em má absorção intestinal, a DC também pode apresentar-se associada a complicações. Dermatite herpetiforme(DH), bem reconhecida como manifestação de pele da DC, pode ser a primeira apresentação da sensibilidade ao glúten. A DH ocorre em cerca de 25% dos pacientes e é mais comum em homens do que mulheres, com relação 2:1. A idade média de apresentação é de cerca de 40 anos, com a maioria dos pacientes com idade entre 20 e 70 anos. No entanto, ela pode ocorrer em qualquer idade, mesmo na infância. (WOODWARD,2010)

A doença se apresenta com muita erupção papulovesicular pruriginosa em regiões extensoras (cotovelos, joelhos, nádegas e couro cabeludo). Cerca de 80% dos pacientes apresentam alterações intestinais consistentes com DC na avaliação endoscópica ou histopatológica. No entanto, apenas 20% destes pacientes inicialmente têm sintomas gastrointestinais. O diagnóstico é feito por coloração direta da imunofluorescência de uma amostra de pele perilesional mostrando deposição granular IgA na junção dermo-epidérmica, com mais destaque dentro das papilas. (RASHTAK; MURRAY, 2009) A gravidade da erupção não está relacionada com o grau de lesão intestinal. DH responde lentamente a retirada do glúten. A administração de dapsona oral 50-100 mg / dia cura as lesões de pele, mas não tem nenhum efeito sobre a enteropatia. (Figura 3) (WOODWARD,2010)

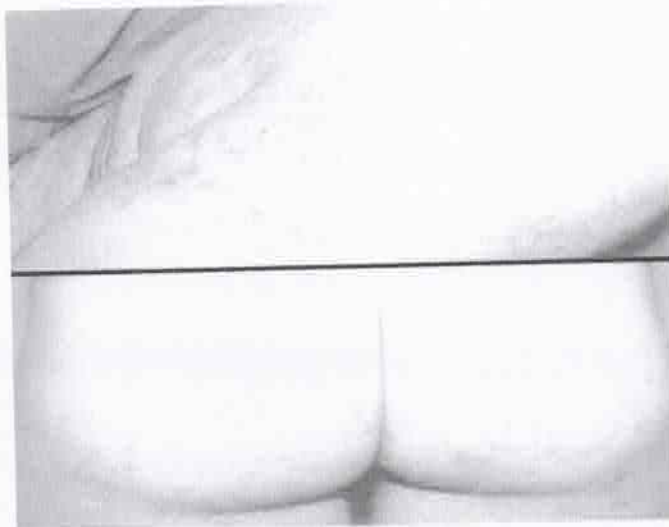


Figura 3 - Dermatite herpetiforme. Desordem caracterizada por erupção papulovesicular pruriginosa intensa que acomete superfícies extensoras, tais como os ombros (superior), cotovelos, joelhos, costas e nádegas (parte inferior).

Fonte: Cotton; Taichman e Williams (2011)

Embora todos os pacientes com dermatite herpetiforme tenham a lesão intestinal da DC, poucos têm sintomas intestinais. Imunofluorescência com detecção de depósitos de IgA na junção epidérmica em uma biópsia perilesional da lesão de pele

fresca é suficiente para o diagnóstico e exclui a necessidade de biópsias intestinais. (COTTON; TAICHMAN; WILLIAMS, 2011)

Um estudo aponta que a doença auto-imune é similarmente prevalente em idosos e adultos jovens, com 26% versus 19% ( $p = 0,133$ ), respectivamente. Isto é marcadamente superior à prevalência de 3% para doença auto-imune na população em geral. Uma diferença significativa foi que a neuropatia e doenças da tireóide foram mais comuns nos idosos. Tem sido amplamente relatado na literatura que a doença da tireóide, especificamente hipotireoidismo, é aumentada em pacientes adultos com DC em comparação com a população em geral. A maior prevalência de doenças da tireóide em pacientes com DC, jovens e idosos, é em função do processo da doença subjacente, em oposição ao efeito idade sozinho. (COTTON; TAICHMAN; WILLIAMS, 2011)

Analisando outras doenças, a doença de Raynaud ocorreu mais frequentemente nos adultos jovens, porém polimialgia reumática, artrite reumatoide, doença Sjogren e anemia perniciosa foram mais comuns entre os idosos. (MUKHERJEE et al., 2010)  
Em crianças a diabetes tipo 1 é a mais comumente associada à DC. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

O envolvimento dos sistemas nervoso e hepatobiliar na DC também ocorre através de processos imuno-mediados. Doenças hepáticas colestáticas como a hepatite auto-imune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária são mais frequentes em pacientes com DC que na população geral. Esses distúrbios são diferentes da hepatite celíaca, que não ocorre através de processos auto-ímunes. A resposta ao tratamento dietético também é diferente entre doenças hepáticas auto-ímunes e hepatite celíaca. A hepatite celíaca tem uma boa resposta a GFD e a lesão hepática colestática auto-imune não parece responder de forma eficiente à GFD. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

O risco de linfoma intestinal e outras doenças malignas é maior em adultos e alguns doentes podem apresentar complicações agudas dessas doenças, incluindo obstrução intestinal ou perfuração. A DC pode se apresentar com cavitação de

linfonodos mesentéricos e hipoesplenismo , ou com ulceração intestinal com ou sem malignidade subjacente. (RASHTAK; MURRAY, 2009)

A existência de associação entre DC e presença de subfertilidade e infertilidade ainda é controversa, mas vários estudos apontam para uma ligação entre sensibilidade ao glúten e desordens reprodutivas na mulher. (MARTINS et al., 2006) Mulheres com DC apresentam menarca tardia e menopausa precoce e maior prevalência de amenorreia secundária. Além disso, mesmo nos casos em que a gravidez é obtida, vários estudos tem demonstrado que em mulheres com DC não tratadas a taxa de aborto espontâneo é maior que a encontrada na população geral. Nesses casos, o risco relativo de aborto múltiplo e recém-nato de baixo peso é 8,9 vezes maior do que o da população geral. (MARTINS et al., 2006)

O mecanismo desses problemas pode ser níveis anormais de hormônios, desnutrição e outras doenças auto-imunes. Uma avaliação para DC com testes sorológicos deve ser considerada em mulheres e homens com infertilidade inexplicada e mulheres com aborto espontâneo recorrente. (SONI; BADAWY, 2010)

A DC pode se apresentar inicialmente como uma desordem neurológica. Com a absorção de nutrientes prejudicada, síndromes de deficiência de vitaminas B1, B6, B12, E, Riboflavina podem ocorrer e se manifestar clinicamente com alterações neurológicas. Há vários relatos de DC associada com a neuropatia, ataxia, demência e convulsões. Nestes relatos, não existe uma relação clara com deficiência de nutrientes e um mecanismo preciso para as alterações neurológicas não foi definido. A neuropatia pode se manifestar na forma de: neuropatia sensorial simétrica distal, neuropatia motora pura, uma forma de mononeurite, uma síndrome de Guillain-Barré-like e uma neuropatia autonômica. Alguns têm sugerido um efeito positivo de uma dieta isenta de glúten na neuropatia, no entanto, outros registraram sintomas contínuos ou a progressão da neuropatia mesmo mantendo uma GFD. Na DC com polineuropatia axonal multifocal, a imunoglobulina intravenosa pode ser benéfica. Ataxia de marcha ocorre muitas vezes associada com a neuropatia. Em outros indivíduos com ataxia, envolvimento cerebelar pode ocorrer com níveis baixos de vitamina E. Em alguns pacientes, a suplementação com vitamina E parece ter sido útil. A epilepsia parece estar associada com a DC, mais frequentemente, mas não

exclusivamente, na DC pediátrica, em vez de em adultos. O efeito de uma dieta isenta de glúten não é clara. (FREEMAN, 2008)

O objetivo do estudo de NACHMAN et al. foi determinar a prevalência de sintomas de DRGE no momento do diagnóstico da DC e determinar o impacto da dieta sem glúten (GFD). Concluiu-se que sintomas moderados a graves de DRGE são mais frequentes em pacientes com DC do que na população saudável. Os sintomas são rapidamente resolvidos após 3 meses do início da GFD e essa melhora persistiu ao longo do tempo. Pacientes com adesão parcial a GFD não tiveram diferença significativa nos sintomas da DRGE a longo prazo.

O risco de litíase renal é elevado em pacientes com DC não tratados independente dos sintomas de má absorção evidente. Hiperoxalúria é o distúrbio subjacente provável. Uma GFD reduz risco de litíase renal e oxalúria. (CIACCI et al., 2008)

## 2.4 DIAGNÓSTICO

Dado o amplo espectro clínico da DC, a presença de teste sorológico e histológico é essencial para o diagnóstico correto. O algoritmo de diagnóstico da doença atualmente segue os critérios da revista ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Nutrition), publicada em 1990. (figura 4)

Resumidamente, um diagnóstico positivo é feito quando as seguintes características estão presentes: alterações histopatológicas típicas do intestino delgado como atrofia das vilosidades, hiperplasia de criptas, presença de linfócitos intra-epiteliais e remissão clínica com dieta rigorosa sem glúten com alívio dos sintomas dentro de semanas. Em indivíduos assintomáticos, uma segunda biópsia é necessária para verificar a recuperação da mucosa após retirada de glúten da dieta. A presença de anticorpos associados a DC na circulação no momento do diagnóstico e sua normalização após GFD confirma o diagnóstico. (TACK et al, 2010)

O diagnóstico adequado da DC é extremamente importante para evitar o

comprometimento desnecessário de uma dieta isenta de glúten ao longo da vida em pacientes com outras doenças gastrointestinais e para permitir o tratamento rápido de pacientes com DC, o que diminui o risco de complicações. (TACK et al, 2010)

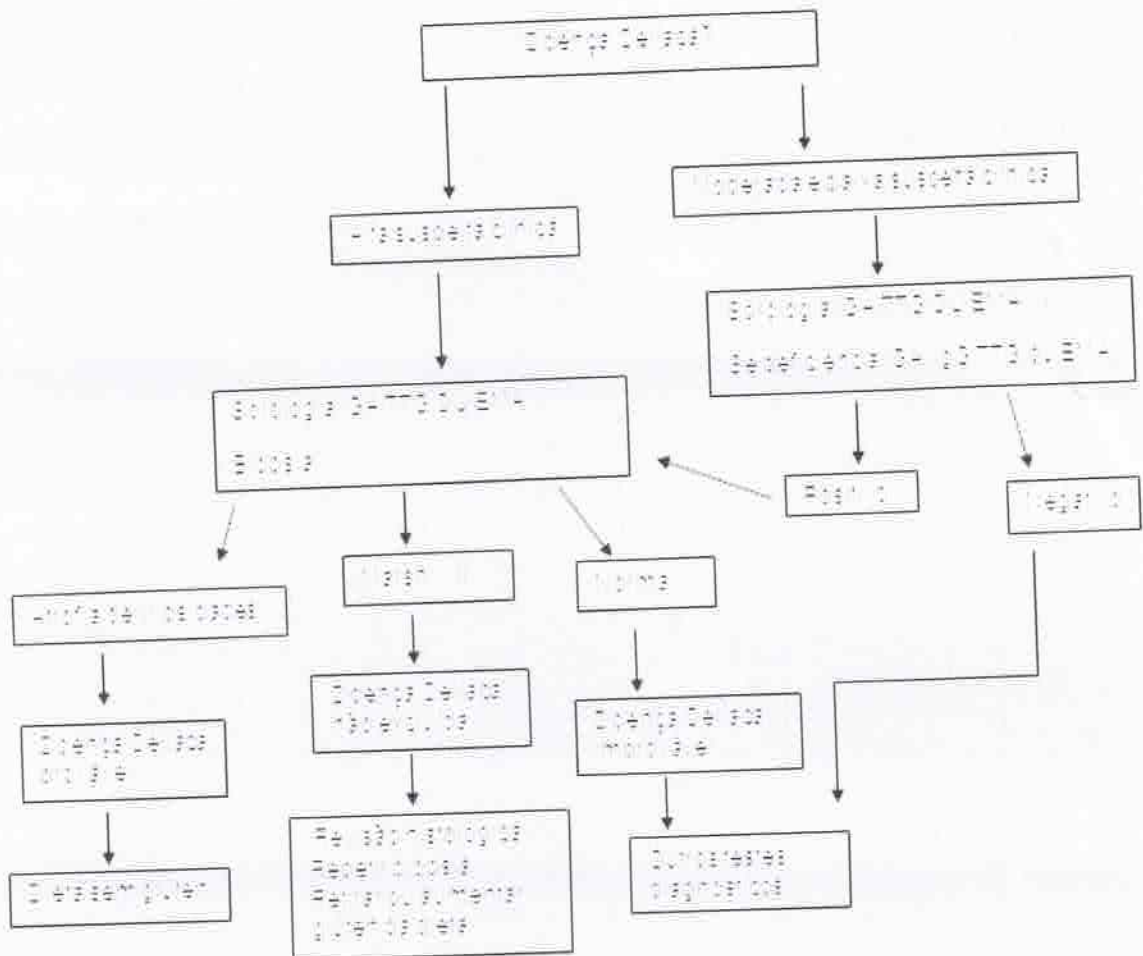


Figura 4 - Algoritmo para o diagnóstico da doença celíaca sem complicações. (EMA - anticorpos antiendomísio; TGA - anticorpos transglutaminase tecidual)

Fonte: Tack et al, (2010)

#### 2.4.1 Testes sorológicos

A DC é geralmente suspeitada em pacientes com presença de sintomas característicos ou que estão em um grupo de risco. O grupo de risco inclui: 1) aqueles com doenças associadas à DC 2) parentes de primeiro e segundo graus

de pacientes celíacos. Uma vez que a DC tem sido suspeitada, o paciente deve ser testado por meio de marcadores sorológicos da doença. (BRIANI; SAMAROO; ALAEDINI, 2008)

Os marcadores sorológicos mais sensíveis e específicos da DC são os auto-anticorpos IgA anti-endomísio do tecido conjuntivo (EMA) e anti-transglutaminase tecidual (TTG). (BRIANI; SAMAROO; ALAEDINI, 2008)

Para os testes de EMA, esôfago de macaco ou cordão umbilical humano são usados como substratos. O teste é considerado altamente específico, com uma especificidade relatada de perto de 100% na maioria dos estudos. A sensibilidade é também elevada (> 90%) na maioria dos relatórios, no entanto, estudos recentes têm mostrado que a sensibilidade diminui significativamente em pacientes com dano intestinal mais brando e pode chegar a cerca de 30% em pacientes com atrofia parcial das vilosidades. O custo do teste de EMA é elevado, o que para além da natureza subjetiva e qualitativa do teste, limita a sua aplicabilidade para diagnóstico de rotina da DC. O teste IgA TTG, por outro lado, não tem essas limitações do teste EMA, e tem uma comparável sensibilidade (90%) e especificidade (95%) a ele. Portanto, recomenda-se esse teste de rastreio inicial aos celíacos. Anticorpos anti-gliadina, que antes eram usados com frequência para o diagnóstico de doença celíaca em crianças com menos de 2 anos, já não são mais recomendados devido a sua baixa sensibilidade e especificidade. (Tabela 1) (RASHTAK; MURRAY, 2009) No entanto, outros autores afirmam que a medição de anticorpos anti-gliadina ainda é o teste mais sensível em crianças com menos de 2 anos de idade. (SCHUPPAN et.al., 2009)

Uma armadilha importante nos testes sorológicos para a DC é a maior prevalência de deficiência de IgA observada em pacientes com a doença em comparação com a população geral. Afim de evitar resultados sorológicos falso negativos em casos de deficiência de IgA, o monitoramento simultâneo dos níveis séricos desta imunoglobulina é necessário. No caso de deficiência de IgA, o rastreio para detecção de anticorpos IgG (quer TTG ou para EMA) deve ser realizado. (SCHUPPAN et.al., 2009)



Embora a positividade do HLA-DQ2 e / ou HLA-DQ8 não ser requisito absoluto para o diagnóstico de DC, já que 40% da população saudável ocidental também carrega genótipos para estas moléculas, a DC é altamente improvável no caso de ambos estarem ausentes. Como consequência do alto valor preditivo negativo para o desenvolvimento da doença, a genotipagem HLA foi proposta como uma contribuinte para o diagnóstico, em particular na ausência de atrofia de vilosidades. (TACK et al, 2010)

Além disso, como o teste sorológico negativo não exclui o desenvolvimento de DC mais tarde na vida, a genotipagem HLA também tem sido sugerida como uma poderosa ferramenta de triagem. Entretanto, esta estratégia de rastreamento é mais onerosa em comparação com os testes sorológicos. A Sociedade Médica Holandesa de DC recomenda teste sorológico em pacientes geneticamente susceptíveis, pelo menos anticorpos IgA contra TTG, a cada 2 a 5 anos em adultos e crianças, respectivamente. (TACK et al, 2010)

Tabela 2: Estimativa da sensibilidade e especificidade do diagnóstico sorológico da DC baseado em estudos em adultos.

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
EMA IgA	85-100	~ 100
TTG IgA	80-100	90-100
TTG IgG	20-60	>95
DGP IgA	75-95	>95
DGP IgG	65-90	>95
Gliadina IgA	60-90	80-100
Gliadina IgG	40-80	70-90

Legenda: DGP (peptídeos de gliadina desamidado); EMA ( anticorpo anti endomísio); TTG (anticorpo anti transglutaminase tecidual)

Fonte: Rashtak e Murray (2009)

### 2.4.2 Biópsia intestinal

A biópsia duodenal deve ser realizada em todos os quadrantes com no mínimo 06 fragmentos. A presença de linfócitos intra-epiteliais, hiperplasia de criptas e diversos graus de atrofia de vilosidades, juntamente com parâmetros clínicos e laboratoriais de má absorção, pode ainda ser considerada como o padrão ouro para avaliar a gravidade da DC. (SCHUPPAN et.al., 2009)

A classificação de Marsh modificado: mucosa normal (Marsh 0), linfócitos intra-epiteliais (Marsh I), linfócitos intra-epiteliais e hiperplasia de criptas (Marsh II), e linfócitos intra-epiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades (Marsh III). (figuras 4 e 5) (TACK et al, 2010)

A presença de atrofia das vilosidades da mucosa tem sido considerada característica da DC e continua sendo o padrão ouro no diagnóstico da doença. Diagnósticos falso-positivos e falso-negativos, contudo, podem ocorrer como consequência da variabilidade inter-observador, irregularidade da mucosa, alterações histopatológicas de baixo grau e limitações técnicas. (TACK et al, 2010)

Por exemplo, pacientes com anormalidades de baixo grau histopatológico (Marsh I ou Marsh II) podem se apresentar com sintomas de má absorção. Além disso, vários pacientes com linfócitos intra-epiteliais (Marsh I), que não estão com suspeita clínica de DC, podem desenvolver a doença durante o acompanhamento. (TACK et al, 2010)

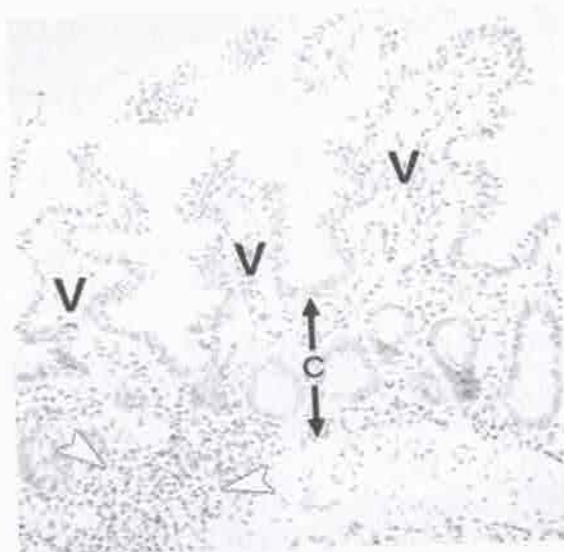


Figura 5 - Mulher de 39 anos com DC. Histológico obtido durante biópsia duodenal revela Marsh tipo 1. Lesões consistindo de numerosos linfócitos intraepiteliais ( lesões inflamatórias) (setas). V = vilosidades de tamanho normal e ausência de atrofia, C= criptas, que são livres de hiperplasia. (H e E, x 100).

Fonte: SOYER et al. (2008)

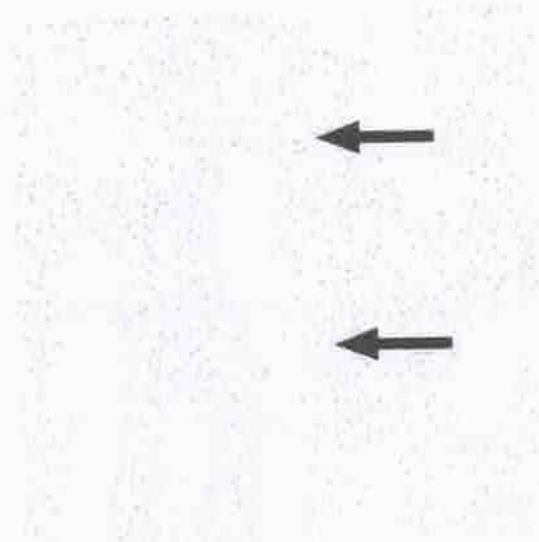


Figura 6 - Homem 53 anos de idade, com DC. Histológico obtido durante biópsia duodenal mostra lesões Marsh tipo 3C, que são caracterizadas pela ausência total de vilosidades, numerosos linfócitos intraepiteliais que têm componentes granulares hiperplásicas (setas) e perfil distorcida. (H e E, x 100).

Fonte: SOYER et al. (2008)

### 2.4.3 Tomografia computadorizada MD convencional (Enteróclise)

A alteração do padrão das pregas jejunoileais, ou seja, um número maior de pregas ileais em contraste com uma raridade ou mesmo ausência de pregas jejunais, são evidências radiológicas de DC. Estas características são bem visualizados em TC MD enteroclisma (Figura 5), mas esse exame de imagem é mais utilizado para o diagnóstico das complicações.

Outras anormalidades intra-abdominais podem ser encontradas em pacientes adultos com DC: linfadenopatia mesentérica e ingurgitamento dos vasos mesentéricos (Figura 6). A presença de gordura intramural nas camadas da submucosa do duodeno e jejuno foi encontrada em 13,4% dos 82 pacientes com DC observados em um estudo. Linfadenopatia é mais frequentemente encontrada em pacientes com DC refratária tipo 2 e no paciente com linfoma intestinal associado a células T. (SOYER et al., 2008).

Na TC MD convencional (sem enteroclisma), as alças do intestino delgado têm um diâmetro anormalmente aumentado, a maioria das vezes em conjunto com um excesso de fluido intrainestinal. Como a técnica distende o intestino delgado, a distensão espontânea devido a doença não pode ser avaliada com TC MD enteroclisma. (SOYER et al., 2008)

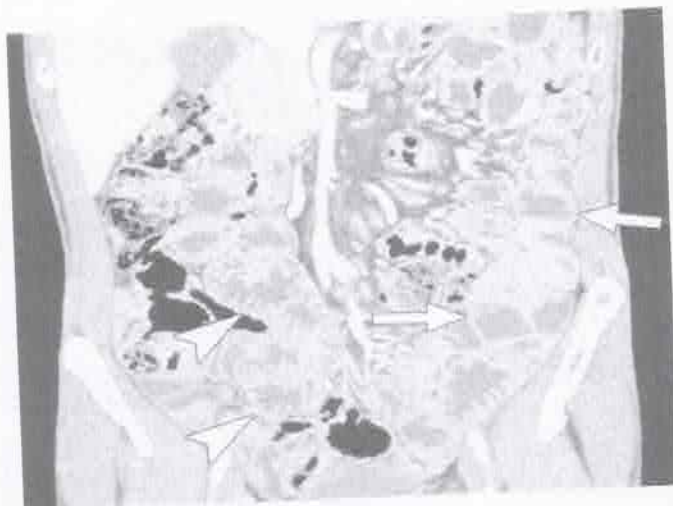


Figura 7 - Homem de 47 anos com DC desconhecida. TC MD com enteróclise mostra a reversão das pregas jejunoileais, mostrando poucas pregas jejunais e um aumento importante das pregas ileais. Alteração sugestiva de doença celíaca.

Fonte: SOYER et al. (2008)

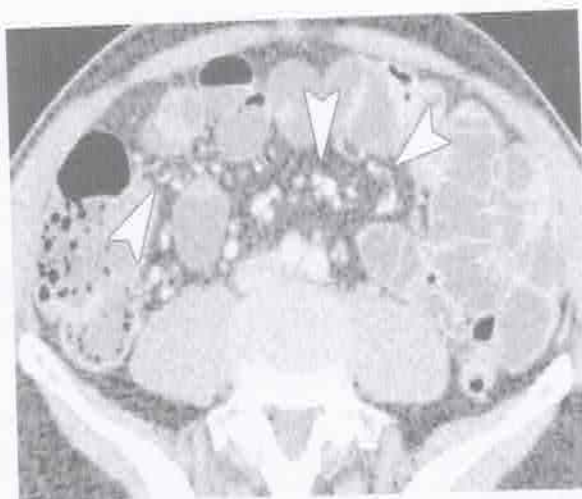


Figura 8 - Homem de 58 anos com DC. TC MD axial com enteróclise mostra ingurgitamento das veias mesentéricas frequentemente encontradas em pacientes adultos com DC.

Fonte: SOYER et al. (2008)

## 2.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Em crianças, o diagnóstico é feito com afecções que cursam com diarreia crônica e má absorção (fibrose cística, alergia alimentar, desnutrição primária) ou com

constipação (megacólon congênito). Em adolescentes e adultos, com estas e com outras causas de má absorção intestinal (doença de Whipple, deficiência imunológica comum variável, gastroenterocolopatia eosinofílica, doença de Crohn, síndrome da imunodeficiência adquirida, linfomas). (KOTZE, 2006)

Do ponto de vista histológico, a diferenciação se faz com entidades que apresentam encurtamento ou achatamento das vilosidades, a saber: alergia alimentar, enterite aguda (viral, bacteriana, por *Giardia lamblia*, actínica), enterite crônica (espru tropical, doença de Whipple, imunodeficiências, gastroenterite eosinofílica, linfomas, diarreia persistente, doença enxerto versus hospedeiro) e desnutrição protéico-calórica. Embora estas entidades possam apresentar-se com vilosidades diminuídas em altura e mais alargadas, a hiperplasia das criptas é observada marcadamente na DC. Ademais, o número de LIE não sobe a níveis tão elevados como os habitualmente encontrados na DC. (KOTZE, 2006)

## 2.6 TRATAMENTO

O único tratamento atualmente disponível para a DC consiste na exclusão dietética de grãos contendo glúten e cuidados de apoio nutricional em caso de deficiências de cálcio, ferro e vitaminas. (TACK et al, 2010)

A dieta sem glúten é uma terapia bem tolerada que melhora a saúde e a qualidade de vida da grande maioria dos pacientes com DC, mesmo naqueles com sintomas mínimos. (TACK et al, 2010)

A resposta clínica é tipicamente observada na maioria dos adultos com DC após o tratamento com dieta sem glúten (GFD). A taxa de recuperação da mucosa é menos certa. (TACK et al, 2010)

Estudo de Coorte de RUBIO-TAPIA et al. em adultos com doença celíaca para estimar a taxa de recuperação da mucosa após GFD e avaliar as implicações clínicas da persistência da lesão da mucosa. Observou-se que entre os 241

pacientes, a taxa de confirmação da recuperação da mucosa em 02 anos após o diagnóstico foi de 34% (95% intervalo de confiança (IC): 27 - 40%), e em 5 anos foi 66% (95% IC: 58 - 74%). A maioria dos pacientes (82%) tinha alguma resposta clínica para GFD, mas não foi um marcador confiável da recuperação das mucosas ( $P = 0,7$ ). Resposta sorológica foi associada com confirmação da recuperação da mucosa ( $P = 0,01$ ). Baixa adesão a GFD ( $P < 0,01$ ) esteve fortemente associada com doença grave, definida por diarreia, perda de peso ( $P < 0,001$ ) e atrofia total das vilosidades, ao diagnóstico ( $P < 0,001$ ), e com lesão da mucosa persistente. Houve uma tendência para associação entre a recuperação da mucosa e uma taxa reduzida de todas as causas de mortalidade (taxa de risco = 0,13, IC 95%: 0,02 - 1,06,  $P = 0,06$ ), ajustada por sexo e idade. (RUBIO-TAPIA et al., 2010)

Este tratamento, entretanto, é difícil de manter devido a pequenos níveis de contaminação dos alimentos com glúten, os altos custos e limitada disponibilidade de alternativas alimentares sem glúten e por questões culturais. (RUBIO-TAPIA et al., 2010)

Portanto, os pesquisadores na última década tornaram-se cada vez mais interessados em alternativas terapêuticas para uso contínuo ou intermitente em pacientes com DC. (RUBIO-TAPIA et al., 2010)

Modalidades de tratamento desenvolvidas recentemente para DC estão destinadas a reduzir a necessidade da GFD e são baseadas em percepções atuais disponíveis sobre a patogênese da doença. Estas terapias focam: alterar produtos alimentícios dietéticos, diminuir a exposição ao glúten por degradação enzimática rápida, inibição da permeabilidade do intestino delgado ou modulação da resposta imune. Ensaios clínicos para algumas destas terapias ainda estão em curso. Por enquanto, adesão a uma dieta livre de glúten deve ser aconselhada para todos os pacientes com DC, já que permanece como a única terapia eficaz e segura, que também parece reduzir o risco de complicações. (Tabela 2) (RUBIO-TAPIA et al., 2010)

As principais terapias que estão em curso são (TACK et al, 2010):

- Terapias intra lumbinais: utilização de trigo geneticamente modificado com menor imunogenicidade, utilização de farinha de trigo pré-tratada com lactobacilos que promove a desamidação da gliadina, ingestão de peptídeos da gliadina por meio das endopeptidases do *Aspergillus niger* e leite de vaca com anticorpos que neutralizam o glúten.
- Absorção Transepitelial: antagonista do receptor ZOT AT1001, que impede o aumento da permeabilidade intestinal e evita a destruição do epitélio pelas células T da resposta adaptativa.
- Inibidores da resposta imune celular adaptativa: inibidores da transglutaminase, inibidores do HLA DQ2 e inibidores dos peptídeos do glúten
- Imuno - moduladores: vacinação com injeção subcutânea de peptídeos derivados da gliadina. Outro grupo da Austrália deu início a um ensaio clínico fase 1 em doentes com doença celíaca utilizando larvas não infecciosas do ancilóstomo *Necator americanus*. Espera-se que ela distorça a resposta pró-inflamatória tipo Th1 para resposta Th2, menos agressiva.
- Bloqueadores de células T sistêmicas e citocinas: antagonistas da CCR9 (inibem as células T de memória do intestino delgado), anti-integrina, anti IL15 e anti Jak 3 (inibem a presença de clones de linfócitos intraepiteliais mais utilizados em DC refratária) .
- Transplante de medula óssea e células mesenquimais: utilizado no tratamento de DC refratária e EATL.
- Anti fator de necrose tumoral, anti-IFN gama (HuZAF) e anti CD52 (Alemtuzumab): utilizados em casos de DC refratária com destruição da mucosa.



Tabela 3: Novas terapias para DC

Objetivo	Drogas / Modificação	Etapa do desenvolvimento
Terapias intraluminais		
Variedades de trigo	Com baixa imunogenicidade Geneticamente modificados ou exclusão de linhas comuns com trigo de menor imunogenicidade	Ensaio pré-clínico, testadas biópsias e células T gliadina-reativa
Farinha/Massa	Pré-tratamento com lactobacilos Transaminação de gliadina	Ensaio clínico com 17 pacientes Ensaio pré-clínico testado células T gliadina reativa
Ingestão de peptídeos de gliadina	Endopeptidases de <i>Aspergillus niger</i> e <i>Sphingomonas capsulate</i> Combinação com (EP)B2 a partir da germinação da cevada.  Gliadina intraluminal por polímeros e anticorpos do leite de vaca neutralizando glúten	Fase 1 do ensaio clínico (NCT00810654) e (NCT00626184)  Ensaio pré-clínico
Absorção Transepitelial		
Junções epiteliais firmes	Antagonista do receptor AT1001 ZOT	Ensaio clínico de Fase 2b (NCT00889473)
Inibidores da resposta imune adaptativa		
TG2	Inibidores da transglutaminase	Ensaio pré clínico, testado biópsia
	Peptídeos do glúten inibitórios	Ensaio pré clínico, testado biópsia e células T gliadina reativa
HLA DQ2	Análogos bloqueadores do DQ2	Ensaio pré clínico, testado células T gliadina reativa
Imuno -moduladores	Infecção por ancilostomídeos	Ensaio clínico Fase 2 (NCT00671138)

	"Vacinação" de glúten (Nexvax2)	Ensaio clínico Fase 1-2 (NCT00879749)
Biológicos (bloqueadores de células T sistêmicas e citocinas)		
Células T do intestino delgado	Antagonistas T CCR9 (Ccx282-B, CCX025)	Ensaio clínico planejado de Fase 2 (NCT00540657)
Células T do intestino	Anti-integrina 4 7 (LDP-02)	Ensaio clínico fase 2 para doença de Crohn (NCT00655135)
Clones de linfócitos intra-epiteliais	Anti-IL-15 (AMG 714), Anti-JAK3 (CP-690-550)	Ensaio clínico de Fase 2 para artrite reumatóide (NCT00433875)  Ensaio clínico Fase 2 para artrite reumatóide e rejeição de transplante (NCT00550446, NCT00658359)
Clones de células T intestinais	Transplante autólogo de medula óssea  Transpante de Célula-tronco mesenquimal (Prochymal)	Ensaio clínico em pacientes com EATL  Ensaio clínico Fase 2 para doença de Crohn (NCT00294112)
Destruição da mucosa intestinal na doença celíaca refratária	Anti fator de necrose tumoral  Anti IFN-(HuZAF)  Anti-CD52 (Alemtuzumab)	Relatos de casos de doença celíaca Ensaio clínico Fase 2 para doença de Croh (NCT00072943) Relatos de casos de doença celíaca

Fonte: Schuppan et.al.(2009)

## 2.7 COMPLICAÇÕES

As possíveis complicações da DC ocorrem tipicamente após vários anos de evolução da doença e incluem DC refratária (persistência dos sintomas após 6 meses de GFD efetiva), neoplasias (linfoma de células T associado à enteropatia, linfomas T extra-intestinais, linfoma B, adenocarcinoma do intestino delgado, carcinoma esofágico e faríngeo), crise celíaca aguda (diarreia profusa, acidose metabólica, hipocalcemia e desidratação), jejuno-ileíte ulcerativa (ulcerações e estenoses, podendo conduzir a perfuração, obstrução e hemorragia) e fratura (associação significativa). Tem ainda sido estudada uma eventual relação da doença com a ocorrência de pancreatite (possivelmente por um mecanismo auto-imune), sepse (secundariamente a hipoesplenismo), eventos tromboembólicos e cardiovasculares (por hiperhomocisteinemia associada a baixos níveis de folato) e DAI. (SAMÕES,2010)

A DC refratária pode ser classificada como tipo 1 (fenótipo de linfócitos intra-epiteliais normais), ou tipo 2 (definida pela presença de clone anormal de linfócitos intra epiteliais). Várias terapias alternativas são benéficas para DC refratária tipo 1 como: prednisona 0,5 -1,0 mg/kg, budesonida ou combinação de prednisona e azatioprina, mas não há tratamento estabelecido para DC refratária tipo 2. Medicamentos quimioterápicos isolados ou em altas doses, seguidos de transplante autólogo, têm sido utilizados em pacientes com DC refratária tipo 2. (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2010)

Linfoma de células T associado a enteropatia é a complicação maligna mais comum. A maioria dos linfomas são de origem de células T, mas linfoma de células B e linfoma extra-intestinal também são encontrados. Na população em geral, o linfoma de células T do trato gastrointestinal é raro, representando menos de 1% dos linfomas não-Hodgkin. Em pacientes com DC, o linfoma tem três padrões clínicos. Pode causar dor abdominal e diarreia, apesar da adesão a uma dieta livre de glúten, que podem provocar perfuração do intestino, obstrução, hemorragia, ou por meio de incidental, ou seja, durante realização de exames de imagem. (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2010)

O linfoma de células T associado a enteropatia forma tipicamente úlceras circunferenciais com estenose de curta duração no intestino delgado proximal. A aparência na TC MD enteroclima do linfoma intestinal complicando a DC é variável, incluindo aparência nodular, massa exofítica ou espessamento circunferencial da parede do intestino delgado. (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2010)

Um padrão de aneurisma, que combina dilatação cavitária do lúmen do intestino delgado e espessamento da parede anular, sugere o diagnóstico de linfoma de células T associado a enteropatia, mas também é encontrado em casos de tumores do intestino delgado não relacionados com a DC, tais como adenocarcinoma, linfoma não relacionada com enteropatia e tumores mesenquimais. Linfoma geralmente envolve o intestino delgado de forma multifocal ou em um curto segmento. (SOYER et al., 2008)

As neoplasias malignas são as mais comuns causas de morte na doença celíaca. Enteropatia associada ao linfoma de células T é a causa de morte em 46% dos pacientes com doença celíaca refratária. Como há um aumento da incidência de neoplasia gastrointestinal, principalmente adenocarcinoma de intestino delgado e enteropatia associada ao Linfoma de células T, a taxa de mortalidade entre os pacientes adultos com doença celíaca é quase o dobro da taxa na população em geral. (SOYER et al., 2008)

A crise celíaca é caracterizada por início agudo ou rápida progressão de sintomas gastrointestinais (diarréia grave), distúrbios metabólicos e distúrbios eletrolíticos. Os critérios para diagnóstico são necessidade de internação hospitalar e /ou necessidade de nutrição parenteral, juntamente com pelo menos mais 02 dos seguintes: sinais de desidratação grave, incluindo instabilidade hemodinâmica e /ou alterações ortostáticas; disfunção neurológica; disfunção renal, creatinina sérica  $>2,0$  g / dl; acidose metabólica,  $\text{ph} <7,35$ ; hipoproteinemia (nível de albumina,  $< 3,0$  g / dl); níveis anormais de eletrólitos, incluindo hipernatremia / hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia ou hipomagnesemia, perda de peso. (JAMMA et al., 2010)

### 3 METODOLOGIA

Estudo descritivo composto por revisão bibliográfica.

A revisão bibliográfica foi realizada a partir de artigos publicados nas principais revistas científicas, sendo utilizado como banco de dados o Pubmed e o portal da Capes. Foram selecionados 18 artigos (15 do Pubmed e 03 do portal da Capes), publicados dos últimos 06 anos com as palavras chaves: Doença celíaca; adulto; dieta livre de glúten.

#### 4 CONCLUSÃO

A DC está, de fato, muito longe de ser uma patologia da infância, como durante muito tempo foi considerada. Além disso, o seu amplo espectro clínico fá-la extrapolar o âmbito da Gastroenterologia, o que obriga à sensibilização de diversas especialidades médicas, nomeadamente a Medicina Geral e Familiar, no sentido do diagnóstico precoce. O ponto de partida para o diagnóstico é, pois, um elevado grau de suspeição, de modo a diminuir ao máximo o intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico definitivo.

A GFD é a terapêutica central da DC, capaz de reverter a maioria das manifestações clínicas e de prevenir complicações potencialmente graves. É, pois, fundamental promover a adesão à terapêutica, tendo profissionais de saúde, governantes e sociedade em geral um papel a desempenhar. Por outro lado, com os avanços no conhecimento da patogenia da doença, são promissoras as investigações em curso que visam à identificação de potenciais novos alvos terapêuticos.

A análise da literatura nos permitiu constatar que a maioria das manifestações clínicas da DC no adulto corresponde a formas atípicas. Deficiência de micronutrientes como ferro, vitaminas e cálcio são as principais formas de apresentação extra-intestinais. É importante destacar também a associação com doenças auto-imunes (distúrbios da tireoide e diabetes tipo 1) e infertilidade inexplicada em homens e mulheres.

Mesmo sabendo que a taxa de ocorrência real da DC tem sido subestimada por muitas décadas, a prevalência desta doença está aumentando. Avanços nos métodos de diagnóstico e melhoria na triagem têm desempenhado um importante papel nesse aumento, mas os fatores ambientais também têm sido importantes. Os dados sugerem que a incidência da DC é crescente na população adulta, particularmente entre idosos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 BRIANI, C.; SAMAROO, D.; ALAEDINI, A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**. v.7, p. 644–650, 2008.
- 2 CIACCI, C.; SPAGNUOLO, G.; TORTORA, R.; BUCCI, C.; FRANZESE, D.; ZINGONE, F.; CIRILLO, M. Urinary Stone Disease in Adults With Celiac Disease: Prevalence, Incidence and Urinary Determinants. **The Journal Of Urology**. v.180, p.974-979, september 2008.
- 3 COTTON, D.; TAICHMAN, D.; WILLIAMS, S. In the Clinic Annals of Internal Medicine: In the clinic Celiac Disease. **American College of Physicians**, may 2011.
- 4 FREEMAN, J.H. Neurological disorders in adult celiac disease. **Can J Gastroenterol**. v.22, n.11, 909–911, november 2008
- 5 JAMMA, S.; RUBIO-TAPIA, A.; KELLY, C. P.; MURRAY, J.; NAJARIAN, R.; SHETH, S.; SCHUPPAN, D.; DENNIS, M.; LEFFLER, D. A. Celiac Crisis Is a Rare but Serious Complication of Celiac Disease in Adults .**Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.8, p.587–590, 2010 .
- 6 KOTZE, L.M.S. Doença celíaca. **JBG, J. Bras. Gastroenterol**, Rio de Janeiro, v.6, n.1, p.23-34, jan./mar. 2006.

7 MARTINS, C.L.S.; GANDOLFI, L.; TAUIL, P.L.; PÍCANÇO; M.A.R., ARAUJO, M.O.G.; PRATESI, R. Celiac Disease and Female Infertility: a Frequently Neglected Association. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.28, p. 601-606, 2006

8 MUKHERJEE, R.; EGBUNA, I.; BRAR, P.; HERNANDEZ, L.; MCMAHON, D. J.; SHANE, E. J.; BHAGAT, G.; GREEN, P. H. R. Celiac Disease: Similar Presentations in the Elderly and Young Adults. **Dig Dis Sci.** v.55, p.3147-3153, 2010

9 NACHMAN, F.; VÁZQUEZ, H.; GONZÁLEZ, A.; ANDRENACCI, P.; COMPAGNI, L.; REYES, H.; SUGAI, E.; MORENO, M. L.; SMECUOL, E.; HWANG, H. J.; SÁNCHEZ, I. P.; MAURIÑO, E.; BAI, J. C. Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients With Celiac Disease and the Effects of a Gluten-Free Diet. **Clinical Gastroenterology And Hepatology.** v.9, n.3; p.214-219, 2011

10 RASHTAK, S; MURRAY, J.A. Celiac Disease in the Elderly. **Gastroenterol Clin N Am.** v. 38, p. 433-446, 2009.

11 RUBIO-TAPIA, A.; MURRAY, J. A. Classification and Management of Refractory Celiac Disease. **National Institute of Health - Public Access Author Manuscript.** v.59, n.4, p.547-557, april 2010

12 RUBIO-TAPIA, A.; RAHIM, M. W.; SEE, J. A.; LAHR, BRIAN D.; WU, T.-T.; MURRAY, J. A. Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment with a Gluten-Free Diet. **Am J Gastroenterol** v.105, p. 1412-1420, 2010.

13 SAMÕES A. R. F. **Doença Celíaca no Adulto.** 2010. Tese (Mestrado Integrado em Medicina), Faculdade de Medicina Universidade do Porto, 2010.



14 SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y.; BARISANI, D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. **Gastroenterology** v. 137, n. 6, 2009, p. 1912–1933, 2009

15 SONI, S.; BADAWEY, S.Z. Celiac Disease and Its Effect on Human Reproduction: A Review. **J Reprod Med.** v.55, p.3-8, 2010

16 SOYER, P.; BOUDIAF, M.; FARGEAUDOU, Y.; DRAY, X.; HAMZI, L.; VAHEDI, K.; SLOVE, A. L.; RYMER, R. Celiac Disease in Adults: Evaluation with MDCT Enteroclysis. **AJR.** v.191, p. 1483–1492, 2008.

17 TACK, G. J.; VERBEEK, W. H. M.; SCHREURS, M. W. J.; MULDER, C. J. J.. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. **Nat. Rev. Gastroenterology & hepatology.** v.7, p.204–213, abril 2010.

18 WOODWARD, J. **Coeliac disease.** p.173-177, 2010