



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença Celíaca Atualizada

Nelson Fernando Gavina Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Carlos Manuel Casteleiro Alves

Covilhã, Maio de 2012

Agradecimentos

Não poderia deixar de prestar o meu sincero agradecimento a todos aqueles que participaram na revisão desta dissertação de mestrado. Em primeiro lugar, ao meu orientador, o excelentíssimo Dr. Carlos Casteleiro, diretor do Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Cova da Beira. O tempo que me disponibilizou e o apoio e a liberdade que me forneceu no desenvolvimento desta revisão bibliográfica foram preciosos. Agradeço também à minha colega de infância Ana Teixeira de Sousa, nutricionista pela Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, à Dora Mariano Leal e à Zsuzsanna Guimarães, professora de inglês no ensino particular.

Por último, esta página não estaria completa se não agradecesse à minha mãe, Adosinda Teixeira, cujo apoio moral e paciência nunca escassearam ao longo de todos estes anos. A ela, mulher genuína e lutadora, eu devo tudo.

Resumo

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune, induzida pela ingestão de glúten presente no trigo, centeio, cevada e em menor proporção na aveia, estando subjacente uma predisposição genética. A lesão intestinal nesta doença caracteriza-se pela infiltração linfocitária intraepitelial, atrofia vilosa e hiperplasia das criptas do intestino delgado. A grande maioria dos pacientes expressa anticorpos contra a enzima transglutaminase tecidual. Outrora considerada uma patologia limitada à população pediátrica, o espectro variado de manifestações clínicas da doença é hoje melhor conhecido e, graças aos avanços nas técnicas de diagnóstico, é atualmente possível detectar a doença celíaca em adultos com formas de apresentação atípicas ou oligossintomáticas. As complicações mais graves são o desenvolvimento de neoplasias, nomeadamente linfomas. Uma dieta sem glúten continua a ser o único tratamento da doença celíaca, o que conduz na maioria dos casos à remissão clínica, laboratorial e histológica. Contudo, a medicina está em constante inovação, explorando novas alternativas tais como o uso de inibidores da permeabilidade intestinal, imunomoduladores biológicos e farmacológicos e a degradação enzimática do glúten.

O objetivo desta revisão é proporcionar informação atualizada sobre a doença Celíaca, a sua forma de apresentação clínica e crescente prevalência, a complexa fisiopatologia e forte predisposição genética da doença, bem como sobre os métodos para o seu diagnóstico e tratamento.

Para a sua realização recorreu-se à pesquisa de artigos na base de dados da B-on, em inglês e referentes aos últimos 5 anos, utilizando as seguintes palavras-chave: celiac disease; glúten; genetics; clinical manifestations; diagnosis; treatment; anti-DGP e anti-tTG. Foram incluídas nesta revisão as orientações mais recentes da *American Gastroenterology Association*, da *National Institute Health and Clinical Excellence*, da *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* e da *American Dietetic Association*, não se excluindo referências comuns.

Palavras-chave

Doença celíaca, glúten, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento

Abstract

Celiac disease is an immune-mediated enteropathy triggered by the ingestion of gluten found in wheat, rye, barley and to a lesser extent in oats, affecting genetically predisposed individuals. Intestinal damage from celiac disease is characterized by intraepithelial lymphocytosis, villous atrophy and crypt hyperplasia of the small intestine mucosa. Almost all patients harbor antibodies against the enzyme tissue transglutaminase. Once thought to be restricted to the pediatric population, its wide spectrum of clinical manifestations is well known today and owing to advances in diagnosing, it is now possible to recognize atypical or oligosymptomatic forms of celiac disease in adults. The most feared complications are the development of neoplasms, namely lymphomas. A gluten free diet is still the only treatment for Celiac Disease and in most cases leads to clinical, laboratorial and histological resolution. Nevertheless, medicine constantly tries to explore new solutions including the use of intestinal permeability inhibitors, biological and pharmacological immunomodulators and enzymatic degradation of gluten.

The purpose of this review is to provide updated information on celiac disease, its clinical presentation and soaring prevalence, the complex physiopathology and the strong genetic predisposition. Finally, we offer methods for diagnosis and treatment.

We conducted a search in the B-on database for English-language articles published between 2008-2012, using the following keywords: celiac disease; gluten; genetics; clinical manifestations; diagnosis; treatment; anti-DGP and anti-tTG. This review includes the most recent Guidelines from the American Gastroenterology Association, the National Institute Health and Clinical Excellence, the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the American Dietetic Association, not excluding commonly referenced publications.

Keywords

Celiac disease, gluten, clinical presentation, diagnosis, treatment

Índice

| | |
|---|------|
| Agradecimentos | ii |
| Resumo | iii |
| Abstract | iv |
| Lista de Figuras | vii |
| Lista de Tabelas | viii |
| Lista de Siglas e Acrónimos | ix |
| | |
| 1 Introdução | 1 |
| 2 Epidemiologia | 3 |
| 2.1 Prevalência e Distribuição da doença | 3 |
| 2.2 Mortalidade | 3 |
| 3 Etiologia | 4 |
| 3.1 Fatores Precipitantes | 4 |
| 3.1.1 Glúten | 4 |
| 3.2 Fatores Genéticos | 4 |
| 3.3 Cofatores | 6 |
| 4 Fisiopatologia | 7 |
| 4.1 Papel da imunidade adaptativa | 9 |
| 4.2 Papel da imunidade inata | 10 |
| 5 Apresentação Clínica | 11 |
| 5.1 Classificação da doença | 11 |
| 5.1.1 Doença Celíaca clássica | 12 |
| 5.1.2 Doença Celíaca atípica | 12 |
| 5.1.3 Doença Celíaca silenciosa | 12 |
| 5.1.4 Doença Celíaca latente | 12 |
| 5.2 Manifestações clínicas na criança | 13 |
| 5.3 Manifestações clínicas no adulto | 14 |
| 5.4 Manifestações extraintestinais | 14 |
| 5.4.1 Dermatite Herpetiforme | 15 |
| 5.4.2 Diminuição da densidade mineral óssea | 15 |
| 5.4.3 Infertilidade | 15 |
| 5.4.4 Neuropatia periférica e ataxia | 16 |
| 5.4.5 Lesão hepática | 16 |
| 5.5 Outras patologias autoimunes e síndromes associados | 17 |
| 5.6 Histopatologia | 18 |

| | |
|---|----|
| 6 Diagnóstico | 21 |
| 6.1 População-alvo | 21 |
| 6.2 Serologia | 22 |
| 6.3 Biópsia endoscópica | 23 |
| 6.3.1 Procedimento | 24 |
| 6.4 Genotipagem HLA | 24 |
| 6.5 Algoritmo diagnóstico | 25 |
| 7 Tratamento | 27 |
| 7.1 Dieta sem glúten | 27 |
| 7.2 Novas terapêuticas | 29 |
| 7.2.1 Degradação enzimática do glúten | 29 |
| 7.2.2 Inibidores da permeabilidade intestinal | 30 |
| 7.2.3 Inibidores da enzima transglutaminase tecidual | 30 |
| 7.2.4 Vacinas indutoras de tolerância ao glúten | 30 |
| 7.2.5 Imunomoduladores biológicos e farmacológicos | 31 |
| 7.3 Complicações | 32 |
| 7.3.1 Doença Celíaca Refratária | 32 |
| 7.3.2 Jejunite ulcerativa | 34 |
| 7.3.3 Linfoma de células T | 34 |
| 8 Prognóstico | 35 |
| 9 Conclusão | 36 |
| Referências Bibliográficas | 37 |
| Anexos | 44 |
| Anexo I - <i>Score</i> simplificado para o diagnóstico de doença celíaca (não validado) | 44 |
| Anexo II - Dieta sem glúten | 45 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Fatores etiológicos envolvidos na doença celíaca. | 6 |
| Figura 2 - Fisiopatologia da doença celíaca. | 8 |
| Figura 3 - Manifestações clínicas da doença celíaca. | 17 |
| Figura 4 - Amostras histológicas da mucosa intestinal normal (4A e 4B) e da mucosa intestinal na doença celíaca (4C e 4D). | 18 |
| Figura 5 - Algoritmo diagnóstico da doença celíaca. | 25 |
| Figura 6 - Imagem endoscópica com visualização de múltiplas ulcerações no jejuno. | 34 |
| Figura 7 - Imagem endoscópica com visualização de uma massa ulcerada irregular precedendo uma estenose do jejuno. | 34 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Diversos Fatores de suscetibilidade genética envolvidos na doença celíaca. | 5 |
| Tabela 2 - Formas de apresentação clínica da doença celíaca. | 11 |
| Tabela 3 - Classificação de Marsh-Oberhaud. | 19 |
| Tabela 4 - Causas de linfocitose intraepitelial intestinal. | 20 |
| Tabela 5 - Populações de alto risco para a doença celíaca. | 21 |
| Tabela 6 - Ensaios clínicos de novas abordagens terapêuticas na doença celíaca. | 32 |
| Tabela 7 - Diferenças entre doença celíaca refratária tipos I e II. | 33 |

Lista de Siglas

| | |
|--------------|---|
| APCs | Do inglês, <i>antigen presenting cells</i> |
| Anti-DGP | Do inglês, <i>anti-deaminated gliadin peptide</i> |
| Anti-EMA | Do inglês, <i>anti-endomysium antibody</i> |
| Anti-tTG | Do inglês, <i>anti-tissue transglutaminase</i> |
| DC | Doença celiaca |
| DCR | Doença celiaca refratária |
| DH | Dermatite herpetiforme |
| DSG | Dieta sem glúten |
| ESPGHAN | Do inglês, <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> |
| HLA | Do inglês, <i>human leukocyte antigen</i> |
| IgA | Imunoglobulina A |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| INF γ | Interferão gama |
| LDL | Lipoproteínas de baixo peso molecular |
| LIEs | Linfócitos Intraepiteliais |
| SII | Síndrome do Intestino Irritável |
| TCR | Do inglês, <i>T cell receptor</i> |
| tTG | Do inglês, <i>tissue transglutaminase</i> |

Capítulo 1

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia inflamatória autoimune causada pela ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis [1].

Apesar da forte associação com as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (HLA) classe II do tipo DQ2 ou DQ8, a sua presença é necessária, mas não suficiente para a expressão fenotípica da doença celíaca [2].

O espectro epidemiológico desta doença tem vindo a crescer. Estudos recentes demonstraram que a prevalência da doença celíaca aumentou mais de 4 vezes nos últimos 50 anos [3], revelando-se uma patologia comum que afeta 1-2% da população geral e que possui uma distribuição bastante homogênea a nível mundial [4-6]. Estes dados vêm corroborar o conceito do Iceberg Celíaco proposto por Richard Logan em 1991, onde se assumia que a razão entre os pacientes com doença celíaca por diagnosticar e os diagnosticados variava entre 5:1 a 13:1, existindo uma grande proporção de doentes celíacos submersa, ou seja, por diagnosticar [1].

O glúten é o principal constituinte proteico do trigo, do centeio e da cevada. Nestes cereais, a fração de glúten solúvel em álcool (designada de gliadina, hordeína e secalina, respetivamente) é tóxica para os doentes celíacos [7], provocando um estado inflamatório crónico da mucosa do intestino delgado que se acompanha de atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas intestinais [8].

A forma de apresentação da doença celíaca é muito variável, podendo os pacientes ser assintomáticos, manifestar sintomas de má absorção intestinal ou um quadro clínico onde predominam manifestações extraintestinais (dispepsia, fadiga, infertilidade, doenças do foro neurológico, osteoporose, dermatite herpetiforme, entre outras) [2, 7, 9].

A perceção da pluralidade de manifestações que a doença celíaca pode abarcar serve de suporte para a sua classificação como doença multissistémica em alternativa a uma patologia exclusivamente do foro gastrointestinal [7, 9].

Concomitantemente com os sintomas clínicos e dano da mucosa intestinal, o consumo de glúten leva à produção de anticorpos Imunoglobulina A (IgA) contra a enzima transglutaminase tecidual (tTG) em quase todos os pacientes [10]. Os péptidos que derivam da degradação do glúten por parte desta enzima também podem ser alvo de anticorpos resultantes da ativação da imunidade humoral [8].

Sendo indiscutível o papel do glúten na inflamação e na autoimunidade, a doença celíaca é um exemplo único no qual o diagnóstico precoce por serologia e o tratamento podem prevenir complicações severas. Por conseguinte, torna-se necessário alertar para o vasto leque de manifestações clínicas desta patologia, de forma a manter um alto nível de

suspeita clínica e, assim, testar populações de alto risco que desenvolvam sintomas de doença celíaca [2, 11].

Apesar de terem sido propostas novas linhas terapêuticas para o tratamento da doença celíaca, atualmente o único tratamento com suficiente evidência científica da sua eficácia é a adesão a uma dieta sem glúten (DSG) [12, 13].

Capítulo 2

Epidemiologia

2.1 Prevalência e Distribuição da Doença Celíaca

No que diz respeito à distribuição desta patologia a nível mundial, o conceito de doença Europeia alterou-se substancialmente. Estudos realizados no Médio Oriente e Continente Africano [4], China [5] e regiões da Ásia e do Pacífico [6] vieram demonstrar a globalização desta enteropatia. Por conseguinte, é hoje aceite que a doença celíaca tem uma distribuição bastante homogénea a nível mundial [14].

Até ao ano de 1970, estimava-se que a prevalência da doença celíaca na população geral fosse de 0,03% [15], valor que aumentou significativamente, apontando-se hoje para uma prevalência na população geral entre 1-2% [14]. São desconhecidas as razões em concreto que levaram ao aumento da prevalência da DC. Contudo, este aumento não pode ser apenas justificado pela maior sensibilidade dos métodos de diagnóstico [3]. A explicação relaciona-se muito provavelmente com fatores ambientais, nomeadamente variações na quantidade, qualidade ou processamento dos cereais [16].

Outrora considerada uma patologia rara, limitada à população pediátrica, a doença celíaca é atualmente mais frequente nos adultos e pode surgir em qualquer faixa etária, uma vez que cerca de 20% dos pacientes têm mais de 55 anos no momento do diagnóstico [17]. No que diz respeito ao género, assim como acontece noutras patologias autoimunes, existe predomínio do sexo feminino (numa relação de 2-3:1) [1, 9].

2.2 Mortalidade

Os pacientes com manifestações clínicas de doença celíaca têm um aumento do risco de mortalidade em relação à população geral. Este risco acrescido deixa de estar presente após 3-5 anos de manutenção de uma DSG [1].

Relativamente à mortalidade em indivíduos com DC silenciosa, dados recentes de um estudo realizado em pacientes jovens (idade média de 20,5 anos) com um período de seguimento de 45 anos revelaram um risco de mortalidade 4 vezes superior nos pacientes com DC não diagnosticada em relação à população controlo, o que nos leva a considerar a importância da deteção e intervenção precoce da doença [3]. Por outro lado, outros estudos efetuados em indivíduos com idades ≥ 50 anos, não verificaram diferenças na mortalidade entre o grupo de doentes celíacos não diagnosticados e a população controlo [18, 19].

Capítulo 3

Etiologia

A doença celíaca surge como consequência da ação de um fator precipitante ambiental sobre um indivíduo geneticamente predisposto, processo onde possivelmente intervêm outros cofatores ambientais [11].

3.1 Fatores precipitantes:

3.1.1 Glúten

O glúten é um termo genérico utilizado para descrever os constituintes proteicos contidos em vários grãos [2]. É composto por duas frações: as prolaminas e as gluteninas, definidas pelo seu carácter solúvel ou insolúvel em álcool respetivamente. Ambas contêm péptidos ativadores da inflamação intestinal [9]. As prolaminas existentes no trigo designam-se gliadinas e sofrem digestão incompleta no intestino delgado. Apesar de serem inócuas nos indivíduos saudáveis, as gliadinas e as gluteninas de alto peso molecular são tóxicas para os doentes celíacos [7].

Outras prolaminas com composição e toxicidade semelhantes às da gliadina foram identificadas na cevada (hordeínas), no centeio (secalinas) e na aveia (aveninas), sendo todas elas incapazes de sofrer hidrólise completa por enzimas digestivas humanas [13].

Dos vários péptidos resultantes da digestão incompleta do glúten, uns são mais imunoestimuladores que outros. Cabe aqui destacar os que contêm os aminoácidos prolina e glutamina: a prolina confere ao péptido uma maior resistência à proteólise gastrointestinal e aumenta a sua afinidade para as moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 presentes nas células apresentadoras de antígenos; a glutamina é o substrato preferencial de desaminação pela enzima intestinal tTG, conferindo-lhe uma imunogenicidade acrescida [11].

3.2 Fatores Genéticos:

Os fatores genéticos têm um papel preponderante na etiologia da DC com base na agregação familiar verificada e nas altas taxas de concordância (cerca de 85%) entre gémeos homozigóticos [11].

Aproximadamente 97% dos indivíduos com DC possuem marcadores genéticos no cromossoma 6p21, designado Complexo Maior de Histocompatibilidade (HLA) classe II, especificamente HLA-DQ2 (95%) e HLA-DQ8 (5%), sendo este o fator de risco genético mais

importante no desenvolvimento desta enteropatia [7]. Contudo, estes haplótipos também estão presentes em 40% da população geral [20]. A expressão de moléculas HLA classe II do tipo DQ2 ou DQ8 é portanto necessária, mas não suficiente para a expressão fenotípica da doença celíaca, estando certamente envolvidos outros genes não-HLA [21]. Importa no entanto salientar que, em virtude da vasta maioria dos pacientes apresentar os *loci* supracitados, a ausência das moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 determina um valor preditivo negativo para a doença celíaca que ronda os 100% e que, por conseguinte, exclui muito provavelmente o diagnóstico [2].

Nos últimos anos, estudos genéticos realizados em doentes celíacos e seus familiares puseram em evidência fatores genéticos de risco adicionais, a maioria dos quais relacionados com o sistema autoimune, em particular a regulação de células T e inflamação [10]. Recentemente, num estudo realizado em descendentes Europeus com 45333 doentes celíacos e 107500 controlos, Dubois e seus colaboradores confirmaram a associação genética de 14 *loci* previamente identificados (incluindo o *locus* HLA) e reconheceram 13 *loci* adicionais. Este estudo eleva para 27 o número total de *loci* com suficiente evidência de risco associado à doença celíaca [22]. Acredita-se que os novos genes (“não-HLA”) encontrados juntamente com os genes HLA da região 6p21 perfaçam apenas 50% do risco genético da doença celíaca [23]. Diversos *loci* de suscetibilidade e suas funções estão mencionados na tabela 1.

Tabela 1- Diversos Fatores de suscetibilidade genética envolvidos na doença celíaca.

| Loci identificado | Gene candidato e respetiva função |
|--------------------|---|
| Celiac 2 5q31-q33 | Desconhecido |
| Celiac 3 2q33 | CTL4 (regulação da resposta dos linfócitos T) |
| Celiac 4 19p13.1 | Miosina IXB (Família Guanina Trifosfatase Rho) |
| Celiac 5 15q11-q13 | Desconhecido |
| Celiac 6 4q27 | KIAA1109 TENR (ADAD1) IL-2 e IL-21 |
| Celiac 7 1q31 | RGS1 (Ativação das células B) |
| Celiac 8 2q11-q12 | IL18RAP IL18R1 |
| Celiac 9 3p21 | CCR1 (citocinas); CCR2; CCR3; CCR5; CCRL2; XCR1 |
| Celiac 10 3q25-q26 | IL12A |
| Celiac 11 3q28 | LPP (proteína de ligação ao zinco) |
| Celiac 12 6q25.3 | TAGAP (ativação de células T) |
| Celiac 13 12q24 | SH2B3 (ativação das células T) |

[Adaptada de Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-33.]

Embora os estudos genéticos sejam um pilar importantíssimo na criação de uma base sólida para a exploração de modelos biológicos da resposta imunitária induzida pelo glúten,

até ao momento não foi encontrada nenhuma associação genótipo/fenótipo em nenhum dos genes candidatos supracitados [23].

3.3 Cofatores:

Um estudo longitudinal demonstrou que uma alta frequência de infeções por rotavírus poderia aumentar o risco de desenvolver DC em indivíduos geneticamente predispostos [11]. As infeções intestinais e consequente alteração da flora intestinal microbiana podem levar a um aumento da permeabilidade intestinal, contribuindo assim para a resposta imunitária ao glúten [10]. Do mesmo modo, alguns medicamentos como o Interferão alfa também foram associados ao desenvolvimento de suscetibilidade ao glúten [11].

O tempo de introdução do glúten na alimentação infantil pode assumir um papel no desenvolvimento de DC. A inclusão do glúten na dieta antes dos 3 meses ou após os 7 meses de idade foi associada a um risco aumentado de desenvolver anticorpos para a doença celíaca [24]. Por outro lado, a introdução do glúten de forma gradual enquanto as crianças estão a ser amamentadas e o prolongamento do período de lactância materna foram considerados fatores protetores, reduzindo o risco de DC na infância [7, 14, 24]. Com base nestas evidências, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recomenda a introdução de pequenas quantidades de glúten, entre os 4 e os 6 meses de idade, durante o período de amamentação [24]. Não há evidência de que o adiamento da introdução do glúten seja benéfico em pacientes com alto risco de desenvolver doença celíaca [2].

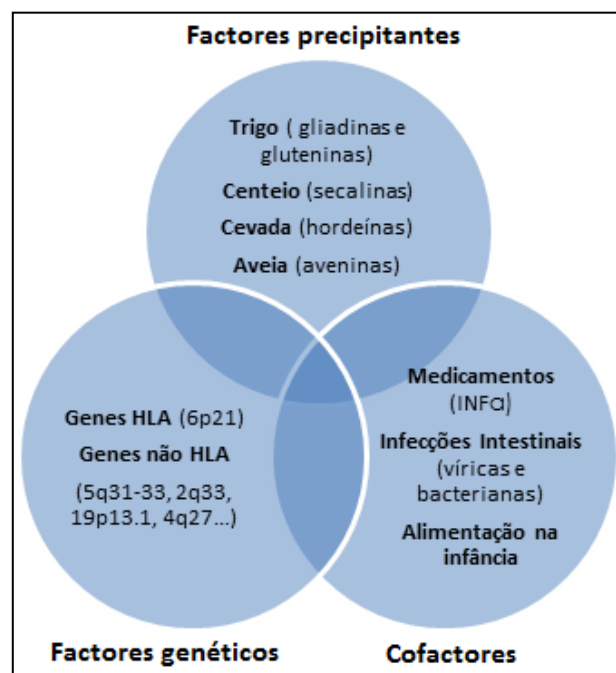


Fig. 1- Fatores etiológicos envolvidos na doença celíaca. [adaptada de Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. The Lancet. 2009;373(9673):1480-93.]

Capítulo 4

Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença celíaca envolve uma complexa interação entre o glúten, a suscetibilidade genética do hospedeiro e o seu sistema imunitário. Em indivíduos predispostos, o glúten e péptidos derivados da sua degradação desencadeiam uma resposta imunitária que pode ser do tipo inata e/ou do tipo adaptativa, levando à lesão da mucosa do intestino delgado [9].

Em condições normais, o epitélio intestinal possui junções celulares intactas, servindo de barreira à passagem de macromoléculas como é o caso das proteínas do glúten. Diversas circunstâncias como infecções entéricas, cirurgias ou defeitos de regulação da zonulina (uma proteína implicada na abertura das junções celulares) podem tornar a barreira epitelial vulnerável. Deste modo, os péptidos resultantes da hidrólise incompleta do glúten poderiam ser transportados até à lâmina própria via paracelular e entrar em contacto com as células apresentadoras de antígenos (APCs) [7]. Apesar da existência de alguma evidência sobre o transporte do glúten até à lâmina própria, ainda não se compreende inteiramente como é que este se processa [13]. Está demonstrado que o glúten pode atravessar a barreira epitelial através de junções celulares defeituosas [10] e, recentemente, a via transcelular também foi envolvida, ao comprovar que o péptido $\alpha 2$ -gliadín-33mer se translocava até à lâmina própria através de um processo de transcitose mediado pelo Interferão γ (INF γ) [25]. Por último, um estudo com biópsias duodenais de pacientes celíacos sugeriu que os próprios anticorpos IgA contra epítotos do glúten poderiam formar complexos no lúmen intestinal com os péptidos de gliadina, auxiliando a sua passagem por retrotranscitose (desde a região apical até à região basal do epitélio) mediada pelo recetor de transferrina CD71 [26]. Contudo, ainda não existe evidência de que este processo ocorra *in vivo* [10].

Na lâmina própria, os péptidos resultantes da digestão incompleta do glúten são modificados enzimaticamente pela enzima Transglutaminase Tecidual (tTG ou TG2). Esta enzima desamina os resíduos de glutamina, convertendo-os em ácido glutâmico. Estes novos resíduos estão carregados negativamente, têm maior afinidade para as moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8 e são, consequentemente, mais imunogénicos [8].

Quase todos os pacientes com doença celíaca apresentam genes que codificam as moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Estas moléculas são expressas nas células apresentadoras de antígenos (APCs), principalmente em macrófagos, células dendríticas e linfócitos B [10]. Os complexos formados entre as moléculas de HLA classe II e o glúten levam à indução de linfócitos T CD4⁺ pelas APCs. A ativação constitutiva destes linfócitos acompanha-se da produção de um padrão de citocinas do tipo Th1 com consequente libertação de Interferão γ (INF γ) e diversas interleucinas (IL-15, IL-17, IL-21 e IL-23) [13].

O resultado final é a inflamação intestinal que, na doença celíaca, é caracterizada pela infiltração intraepitelial e da lâmina própria por diversas células inflamatórias, hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades, com consequente redução da superfície de absorção intestinal [11].

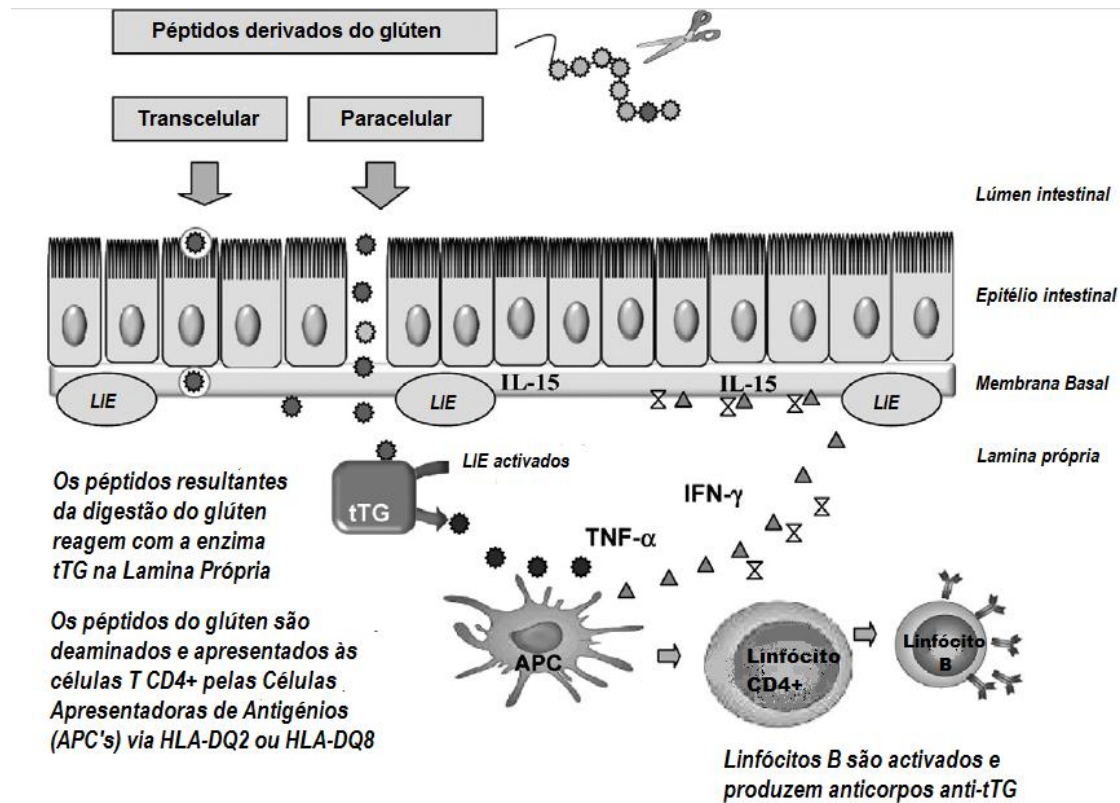


Fig.2- Fisiopatologia da doença celíaca. Dado o alto conteúdo em prolina, os péptidos do glúten resistem à hidrólise pelas enzimas digestivas. Acredita-se que atravessem o epitélio intestinal via transcelular (mediada por receptor) e via paracelular (através de junções epiteliais abertas). Na lâmina própria, estes péptidos são desaminados pela enzima transglutaminase tecidual (tTG), produzindo epitotos altamente imunogénicos que vão ser apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) aos linfócitos T CD4+ através das moléculas HLA DQ2 ou HLA DQ8. O resultado da ativação linfocitária é a produção de um padrão de citocinas tipo Th1 (mediado majoritariamente pelo IFN γ) com consequente recrutamento de linfócitos intraepiteliais (LIE), inflamação da mucosa, hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades intestinais. Paralelamente a este processo ocorre ativação dos linfócitos B e produção de anticorpos contra a enzima tTG (anti-tTG). [Adaptada de Crespo Pérez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. European Journal of Internal Medicine. 2012;23(1):9-14.]

4.1 Papel da Imunidade adaptativa:

Através do reconhecimento de epitotos específicos do glúten, previamente processados e apresentados na lâmina própria através das células apresentadoras de antigénios, os linfócitos T CD4⁺ funcionam como intermediários da resposta imune adaptativa. Após a sua ativação estes linfócitos podem estimular a produção de diversos anticorpos pelas células B [7]. A resposta humoral gerada na doença celíaca é dirigida duplamente contra os epitotos do glúten e contra o autoantigénio tTG [2].

Quase todos os pacientes desenvolvem anticorpos IgA contra a enzima tTG (anti-tTG). Esta enzima é expressa no epitélio intestinal e pode estar associada a componentes da matriz extracelular (endomísio e fibras de reticulina) [10]. A tTG tem um papel preponderante na patogénese da doença, não só pelo facto de desaminar os péptidos de gliadina, como já referido, como também pela possibilidade de poder catalisar ligações cruzadas entre os péptidos do glúten e o colagénio intersticial e/ou entre os péptidos do glúten e epitotos dela própria [8]. Esta aptidão para estabelecer ligações cruzadas leva à formação de complexos moleculares capazes de gerar uma resposta imunitária a autoantigénios adicionais bem como à acumulação de péptidos de gliadina na lâmina própria, favorecendo deste modo a progressão da doença celíaca [27].

A presença de anticorpos contra elementos do tecido conjuntivo e tecido muscular liso circundante - anticorpos anti-endomísio (anti-EMA) - é altamente específica da doença celíaca. Hoje sabemos que o alvo primário destes anticorpos é a enzima tTG [1]. A formação de haptenos entre a gliadina e a tTG poderia aumentar a resposta imunitária contra a gliadina e também contra a própria tTG, explicando porque é que os doentes celíacos têm anticorpos contra esta enzima, sem terem, aparentemente, células T específicas para a mesma [28]. De facto, na ausência de células T específicas para a enzima tTG ou TG2, acredita-se que os anticorpos anti-tTG sejam formados através de um processo de interajuda molecular no qual células T específicas para epitotos do glúten interagem com células B específicas para a tTG [9].

Os próprios anticorpos anti-tTG podem ter um papel ativo na fisiopatologia da doença. Estes anticorpos aparecerem precocemente, muito antes do desenvolvimento da atrofia das vilosidades intestinais, depositando-se à volta dos capilares, na membrana basal da mucosa intestinal e inclusive noutros tecidos extraintestinais, podendo levar à inibição da diferenciação celular e ao aumento da permeabilidade da mucosa intestinal [8]. Além disso, foi colocada a hipótese de estarem envolvidos nas manifestações extraintestinais da doença celíaca. De facto, foram encontrados depósitos de anti-tTG no cerebelo e no tronco medular de pacientes com sensibilidade ao glúten e ataxia cerebelar bem como nas papilas dérmicas de pacientes com dermatite herpetiforme [27].

A doença celíaca é autoperpetuante se o fator precipitante - o glúten - não for removido. Após a sua exclusão, as lesões da mucosa recuperam e a produção de anticorpos anti-tTG diminui [8].

4.2 Papel da Imunidade Inata.

Apesar da importância dos mecanismos da imunidade adaptativa estar bem estabelecida, dados recentes apontam para um papel central da imunidade inata na patogénia da doença celíaca, bem como na formação das complicações malignas [7].

As proteínas presentes no trigo, centeio e cevada podem gerar uma resposta imune do tipo inato através da ação das células apresentadoras de antígenos (monócitos, macrófagos e células dendríticas) que por sua vez levam à estimulação dos enterócitos e ativação de linfócitos intraepiteliais (LIEs) [10]. Os LIEs ativados induzem a expressão da molécula MICA nas células do epitélio intestinal. Esta molécula (estruturalmente relacionada com o HLA classe I) serve de ligando para o recetor *natural killer group* tipo A presente nas células *natural killer* e em diversos tipos de linfócitos T (TCD4+, TCD8+ e T $\gamma\delta$) [29]. A resposta imunitária inata aos epítotos do glúten culmina na ativação destas células *natural killer* e de linfócitos T citotóxicos que vão destruir os enterócitos que apresentem na sua superfície o antígeno MICA, conduzindo à apoptose dos mesmos bem como ao aumento da permeabilidade epitelial [11].

Foram identificados alguns fatores genéticos nos indivíduos com doença celíaca que lhes conferem propensão para produzir Interleucina 15 (IL-15) [20]. Os enterócitos, as células dendríticas e os macrófagos são a principal fonte desta interleucina [10]. Acredita-se que a secreção de IL-15 tenha um papel amplificador da resposta imunitária inata ao aumentar a expressão da molécula MICA nas células epiteliais e do recetor NKG2D nos linfócitos intraepiteliais [8].

A Interleucina 21 (IL-21), produzida por linfócitos TCD4+ surgiu recentemente como um mediador adicional na cascata imunitária inata, atuando em sinergia com a IL-15 [30]. A expressão aumentada de IL-21 nos doentes com doença celíaca ativa é responsável pela indução da expressão do fator de transcrição T-bet [31] e pela ativação de linfócitos T citotóxicos [23].

Por último, uma alteração ou desregulação do sistema imunitário inato pode estar subjacente ao desenvolvimento de complicações da doença celíaca. Normalmente, 70% dos linfócitos intraepiteliais encontrados em doentes celíacos expressam o fenótipo CD8+, o que lhes confere capacidade supressora/citotóxica e apenas 5-10% expressam o marcador CD4+. Os doentes com doença celíaca que desenvolvem linfomas de células T apresentam proliferação clonal de células *natural killer* e de linfócitos intraepiteliais de pequeno tamanho que não expressam marcadores de superfície CD8 ou CD4 nem recetores de células T (TCR), que originalmente pertenciam ao sistema imunitário inato [10].

Capítulo 5

Apresentação clínica

A apresentação clínica da doença é altamente variável dependendo da idade do paciente, duração e extensão da doença bem como da presença ou ausência de manifestações extraintestinais [7].

5.1 Classificação da doença

Para categorizar as diversas formas de apresentação clínica, a doença celiaca foi classificada em diversos subtipos: Clássica, Atípica, Silenciosa e Latente.

Os mecanismos responsáveis pelas diferentes formas e severidade da apresentação clínica da doença continuam por ser elucidados [11].

Tabela 2 - Formas de apresentação clínica da doença celiaca.

| | Sintomas Clínicos | Serologia | Marcadores HLA | Histologia |
|---------------|---|----------------------|----------------|--|
| DC clássica | Diarreia Crónica, Distensão Abdominal, Atraso no Crescimento ou Perda Ponderal | Positiva | Presentes | Geralmente com atrofia das vilosidades intestinais |
| DC Atípica | Anemia Ferropénica, Osteoporose, Infertilidade, Neuropatia Periférica, Elevação das Transaminases | Positiva | Presentes | Grau de atrofia das vilosidades variável com alterações subtis da microarquitectura intestinal |
| DC Silenciosa | Assintomática ou com sintomas insuficientes que justifiquem suspeita clínica | Positiva | Presentes | Atrofia das vilosidades intestinais |
| DC Latente | Varia de assintomática a sintomas atípicos | Positiva ou negativa | Presentes | Ausência de atrofia das vilosidades, presença de infiltração linfocitária |

Abreviaturas: DC - Doença celiaca. HLA - Complexo maior de Histocompatibilidade.

5.1.1 Doença Celíaca Clássica

A forma de apresentação clássica da doença celíaca caracteriza-se por um predomínio de sintomas gastrointestinais, com desenvolvimento de uma síndrome de má-absorção característica [14]. Sintomas Clássicos incluem a diarreia crónica, a distensão abdominal e o atraso no crescimento. Esta tríade é mais comum entre os 6 e os 24 meses de idade e acompanha-se usualmente de atrofia das vilosidades na análise histológica da mucosa intestinal [15].

Existe uma tendência na última década à diminuição do número de crianças diagnosticadas com esta forma de apresentação da doença [32].

5.1.2 Doença Celíaca Atípica

A doença celíaca atípica distingue-se pela presença de poucos sintomas gastrointestinais e frequente associação com sintomas extraintestinais [15]. A dor abdominal recorrente, os vómitos, a distensão abdominal e inclusive a obstipação são os sintomas gastrointestinais atípicos mais comuns. As manifestações extraintestinais mais habituais no momento do diagnóstico incluem a anemia ferropénica, a baixa estatura, a osteoporose, a artrite, a infertilidade, a neuropatia periférica e alterações das provas de função hepática [33].

5.1.3 Doença Celíaca Silenciosa

Esta forma de apresentação é determinada pela presença de serologia positiva, marcadores HLA e histologia compatível com doença celíaca, num paciente assintomático. Os indivíduos que possuem esta forma subclínica da doença são diagnosticados essencialmente através do rastreio sorológico em populações de alto risco de desenvolver doença celíaca (como familiares primeiro grau de doentes celíacos, por exemplo) ou em estudos de prevalência desta enteropatia na população geral [7]. A classificação como silenciosa tem no entanto vindo a ser criticada. Com efeito, uma anamnese e exame físico detalhados ou subsequentes investigações laboratoriais podem revelar a presença de alterações subtis [11]. Alguns pacientes assintomáticos com este subtipo podem inclusive notar aumento do apetite, diminuição da fadiga e melhoria no seu bem-estar físico e psicológico após o tratamento com uma dieta sem glúten [15]. Retrospectivamente, estes dados podem indicar que estes pacientes não eram assintomáticos, uma vez que apresentavam sinais e sintomas ligeiros que, contudo, não eram suficientes para desencadear a suspeita clínica [12].

5.1.4 Doença Celíaca Latente

Este subtipo refere-se aos doentes que são portadores dos Haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, geralmente com serologia positiva, que ainda não desenvolveram alterações da

morfologia da mucosa intestinal, mas nos quais é possível encontrar inflamação moderada ou infiltração linfocitária intraepitelial [15]. Estes indivíduos podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas intestinais e/ou extraintestinais [12]. Apesar do reconhecimento deste estado pré-celíaco, atualmente não existe evidência de que estes doentes beneficiem de uma dieta sem glúten ou de vigilância apertada [11].

Contudo e apesar da história natural destes doentes ser em grande parte desconhecida, uma pequena minoria pode desenvolver DC clinicamente [34]. Existem autores que defendem que estes indivíduos têm deterioração da arquitetura do jejuno ao longo do tempo e que uma dieta sem glúten estaria indicada, tanto para controlo da sintomatologia como para prevenção de complicações tardias [35].

5.2 Manifestações clínicas na criança

Na criança, a doença celíaca apresenta-se em idades precoces, aquando da introdução de alimentos com glúten na dieta. A apresentação clínica adota, na generalidade, a forma clássica, com atraso do crescimento e sintomas de má absorção intestinal, predominantemente diarreia, perda ou má progressão ponderal, esteatorreia e deficiências vitamínicas e nutricionais [14]. Outros sintomas clássicos comuns neste grupo são a atrofia muscular, a letargia e a irritabilidade [34].

A forma de apresentação da doença celíaca na infância tem vindo, no entanto, a alterar-se. Em primeiro lugar, a proporção de crianças que se manifesta com sintomas clássicos da doença é cada vez menor, existindo um aumento do número de casos diagnosticados com sintomas atípicos. Atualmente o número de crianças que se apresenta com diarreia é inferior a 50% [32]. Em congruência com o aumento das apresentações atípicas, verificou-se, por outro lado, que a idade média dos pacientes pediátricos no momento do diagnóstico tem vindo a aumentar, constatando-se que a maioria das crianças é diagnosticada por volta dos 7 anos de idade [32]. Nesta faixa etária as crianças tendem a exibir uma maior variedade de sintomas gastrointestinais, incluindo distensão ou dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos ou até mesmo obstipação. Podem também apresentar manifestações extraintestinais como baixa estatura, atraso pubertário, defeitos no esmalte dentário, anemia ferropénica ou alterações das enzimas hepáticas [34]. A presença de obesidade não exclui o diagnóstico de doença celíaca [7].

Diversos estudos demonstraram uma predominância do género feminino nos pacientes pediátricos diagnosticados com doença celíaca [32, 33]. No entanto, não é provável que as hormonas sexuais femininas sejam a explicação para as diferenças de prevalência encontradas, destacando-se deste modo a importância dos fatores genéticos [32].

5.3 Manifestações clínicas no adulto

Nos adultos, o pico de idades para o diagnóstico da doença celíaca é a quarta década nas mulheres e a quinta década nos homens [15, 36]. Apesar deste último pico ter sido previamente atribuído a um atraso no diagnóstico destes pacientes, estudos recentes puseram em evidência que a DC pode desenvolver-se em faixas etárias mais avançadas [17], exibindo uma forma de apresentação clínica muito similar à dos jovens adultos [37].

A maioria dos adultos com doença celíaca detetada por métodos sorológicos mostra-se assintomática, com sintomas gastrointestinais ligeiros ou com manifestações atípicas da DC [10]. De facto, a forma de apresentação mais habitual nos adultos é a Doença Celíaca Atípica, com predomínio de sintomas extraintestinais e frequente associação com outras patologias do foro autoimune [14].

As manifestações extraintestinais nos adultos com DC incluem: anemia ferropénica, diminuição da densidade mineral óssea, fadiga crónica, infertilidade, aumento das transaminases, dermatite herpetiforme, artralguas, deficiência de folato/zinco e sintomas neurológicos (predominantemente neuropatia periférica e ataxia) [7].

Os sintomas gastrointestinais mais frequentes são a dor abdominal, geralmente de tipo cólica, a distensão abdominal intermitente, dispepsia e alterações dos hábitos intestinais. A diarreia não é um sintoma obrigatório e até 50% dos doentes adultos apresentam obstipação como forma predominante [14].

A DC pode mimetizar um quadro de colopatia funcional, facto corroborado por uma meta-análise recente, onde se demonstrou que os pacientes com sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável (SII) tinham uma prevalência de doença celíaca diagnosticada por biópsia 4 vezes superior à dos pacientes sem esses sintomas [38].

Apesar de o diagnóstico de doença celíaca dever ser considerado em pacientes com SII, ainda existem incertezas quanto aos benefícios do rastreio em massa nestes doentes [39]. Não obstante, as orientações mais recentes da *American College of Gastroenterology* recomendam o rastreio de doença celíaca a todos os doentes com clínica sugestiva de SII com padrão intestinal tipo diarreico ou tipo misto [40].

5.4 Manifestações extraintestinais

Algumas manifestações extraintestinais da doença celíaca, como a anemia ferropénica, resultam primariamente de deficiências nutricionais causadas pela lesão da mucosa intestinal. Porém, outras apresentam uma ligação complexa com a doença celíaca, merecendo por isso especial destaque [9].

5.4.1 Dermatite Herpetiforme

A Dermatite herpetiforme (DH) é uma manifestação cutânea caracterizada pela presença de lesões papulovesiculares pruriginosas nos joelhos, cotovelos, ancas e costas que ocorre em 10 a 20% dos doentes celíacos [7].

Os pacientes com DH apresentam a mesma prevalência de marcadores HLA-DQ2 e HLA-DQ8 que os pacientes com DC, não existindo por isso diferenças genéticas que expliquem os dois fenótipos [1, 9]. Apesar da maioria dos pacientes com dermatite herpetiforme não apresentar sintomas intestinais, é comum a presença de lesão intestinal de severidade variável [1, 41].

O diagnóstico de DH faz-se através de biópsia cutânea das lesões. O tratamento reside na adesão a uma dieta sem glúten e no uso de fármacos como a Dapsona [1, 7, 9].

5.4.2 Diminuição da densidade mineral óssea

Uma redução na densidade mineral óssea é comum em adultos e crianças com doença celíaca, pelo que a sua determinação está recomendada [1]. Contudo, existe ainda controvérsia sobre a altura ideal para a avaliação da massa óssea, se no momento do diagnóstico ou durante o seguimento dos doentes celíacos [42].

A redução da massa óssea é mais acentuada nos doentes celíacos sintomáticos que na forma silenciosa, predispondo a um risco aumentado de fraturas [1]. Nos adultos, uma normalização da densidade mineral óssea é apenas possível em pacientes diagnosticados e tratados precocemente, de outro modo dificilmente atinge valores normais [42]. Por outro lado, a densidade mineral óssea nas crianças melhora em grande parte um a dois anos após o tratamento com uma dieta sem glúten [43]. O momento mais oportuno para a realização de uma densitometria óssea poderá ser após este período de tratamento, altura em que é necessário avaliar a necessidade de complementar a dieta com substâncias minerais ativas [11].

Várias etiologias foram propostas para explicar estas observações, nomeadamente a deficiência de cálcio e vitamina D secundárias à má absorção intestinal, assim como a ação de citocinas inflamatórias sobre o osso e/ou a presença de anticorpos contra a matriz óssea [37, 42].

Apesar de existir consenso no que diz respeito à necessidade de uma DSG no tratamento da osteoporose em doentes celíacos, apenas foram realizados pequenos estudos sobre as necessidades de cálcio e suplementos de vitamina D, não sendo possível concluir até que ponto é possível melhorar a densidade mineral óssea suplementando a DSG com estas substâncias [42].

5.4.3 Infertilidade

Em mulheres com infertilidade de causa inexplicada foi detetada uma prevalência de DC entre 2,1-4%. A adesão a uma dieta sem glúten provou melhorar a fertilidade nestes doentes [2]. A DC também foi associada a menarca tardia, menopausa prematura, amenorreia e abortos recorrentes porém, no que diz respeito às complicações reprodutivas da DC, são necessárias investigações suplementares [1].

5.4.4 Neuropatia Periférica e Ataxia

Entre as manifestações mais debilitantes da DC encontram-se os défices neurológicos. A neuropatia periférica e a ataxia são as complicações neurológicas mais comuns da DC afetando 10-30% dos pacientes, no entanto também foram descritos casos de convulsões, cefaleias de repetição, depressão e outras alterações psiquiátricas [9].

Apesar dos mecanismos envolvidos na produção desta sintomatologia permanecerem desconhecidos, a infiltração linfocitária do sistema nervoso central e periférico dos indivíduos afetados bem como a existência de melhoria clínica em alguns pacientes após o tratamento com uma DSG e/ou imunomoduladores, apontam para um papel do sistema imunitário no desenvolvimento de alguns dos sintomas neurológicos [9].

Recentemente foram detetados anticorpos plasmáticos contra a enzima transglutaminase neuronal (TG6) e depósitos cerebelares destes anticorpos em doentes celíacos com ataxia. Apesar da necessidade de novas investigações, o desenvolvimento destes anticorpos ocorre, muito provavelmente, por mecanismos independentes dos da formação de anticorpos anti-tTG por diversos motivos: 1 - O estabelecimento de reações cruzadas entre as diversas transglutaminases é limitado; 2 - Não existe correlação entre os níveis de anticorpos anti-TG6 e de anti-tTG em doentes celíacos com manifestações neurológicas; 3 - Os anticorpos anti-TG6 não são glúten dependentes, permanecendo constantes após instituição de uma DSG [44].

5.4.5 Lesão Hepática

O espectro da lesão hepática na DC é variável e está presente em 15-55% dos pacientes, a maioria dos quais é assintomática ou apresenta sintomas não específicos como mal-estar ou fadiga [45].

A forma mais comum de envolvimento hepático na doença celíaca é a hipertransaminémia ligeira isolada que reverte rapidamente após a exclusão do glúten da dieta [45].

Doenças hepáticas autoimunes fortemente associadas à DC incluem a hepatite autoimune, a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária. Estas formas geralmente não respondem a uma DSG [46]. Foram também descritas associações com a esteatohepatite não alcoólica e a infeção pelo vírus da hepatite C. Estas associações refletem

muito provavelmente uma coincidência em vez de uma verdadeira correlação, dada a elevada prevalência destas patologias na população geral [46].

Apesar de terem sido propostas várias hipóteses, o mecanismo fisiopatológico subjacente às alterações hepáticas da DC continua por ser definido [45, 46]. O envolvimento hepático desta enteropatia, porém, já foi bem documentado, pelo que se deve avaliar os níveis de transaminases em todos os pacientes no momento do diagnóstico, recomendando-se também a sua monitorização anualmente [45].

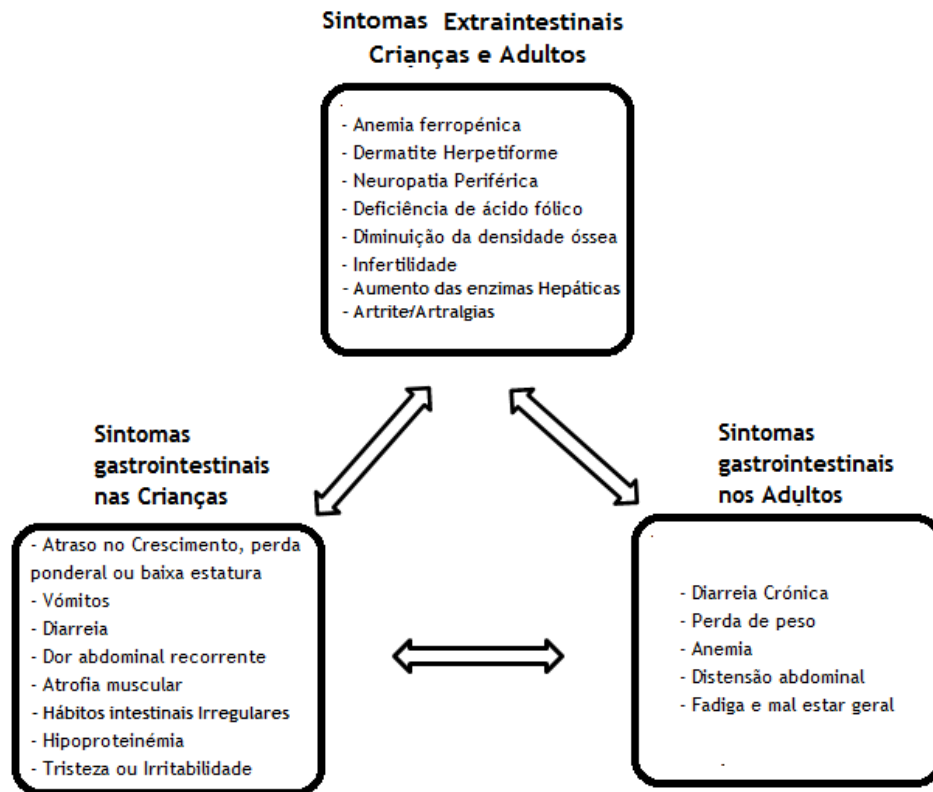


Fig.3- Manifestações clínicas da doença celíaca. [Desenvolvida a partir de Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, et al. World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice Guidelines: Celiac Disease. New York (US): World Gastroenterology Organisation; 2007. 18 p.]

5.5 Outras patologias autoimunes e Síndromes associados

As doenças autoimunes são dez vezes mais comuns nos doentes celíacos que na população geral [1]. Os indivíduos diagnosticados em idades mais avançadas têm maior prevalência de comorbidades autoimunes [11].

As doenças mediadas pelo sistema imunitário que foram associadas à doença celíaca incluem: diabetes mellitus tipo 1, tireoidite autoimune, miocardite autoimune, cardiomiopatia dilatada idiopática, síndrome Sjogren, lúpus eritematoso sistémico, hepatite autoimune, colangite autoimune, cirrose biliar primária, deficiência de IgA, doença de Addison,

nefropatia mediada pela IgA, alopecia areata, atopia, vasculite cutânea e sistêmica, psoríase, artrite juvenil idiopática e poliomiosite [11, 32].

A prevalência de DC em diabéticos tipo 1 foi extensamente investigada e situa-se entre os 5-6% [1]. Existem também fortes evidências do aumento da prevalência de doença celíaca em crianças com doença tiroideia, doença hepática autoimune, deficiência seletiva de IgA (prevalência de DC 10 a 20 vezes superior à da população geral) e algumas cromossomopatias (Síndrome de Down, Síndrome de Turner e Síndrome Williams) [12].

5.6 Histopatologia

A biópsia da mucosa de um intestino delgado normal revela vilosidades abundantes, de aparência digitiforme, com uma razão entre o comprimento das criptas e das vilosidades de 3 para 1 (3:1). Os enterócitos apresentam 29–34 μm de altura e existem escassos linfócitos intraepiteliais (a maioria apresenta menos de 20 por cada 100 enterócitos). Na lâmina própria é normal encontrar plasmócitos, linfócitos, eosinófilos, histiócitos e mastócitos. Por sua vez, a biópsia da mucosa do intestino delgado de um doente celíaco pode apresentar uma superfície aplanada, rugosa e com aberturas entre as criptas, aumento da infiltração linfocitária intraepitelial, marcada hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades intestinais [34, 41].

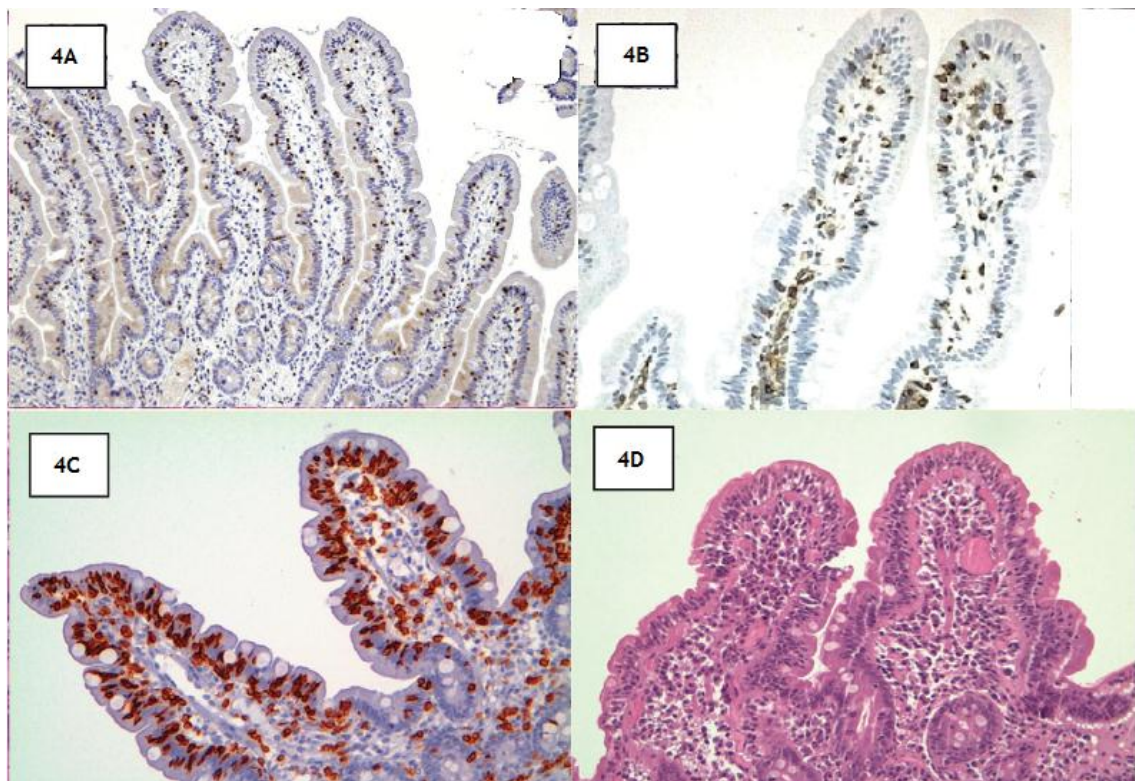


Fig.4- Amostras histológicas da mucosa intestinal normal (4A e 4B) e da mucosa intestinal na doença celíaca (4C e 4D). [Adaptada de Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S385-S95.]

O grau de dano intestinal varia consoante a severidade da doença. A doença celíaca afeta primariamente a mucosa do intestino delgado proximal contudo, em casos severos, as lesões podem-se estender ao ileum [1]. A classificação de Marsh-Oberhuber foi desenvolvida de modo a categorizar a progressão das anormalidades da doença celíaca que varia desde ligeira (com a presença de inflamação do epitélio e consequente infiltração linfocitária, designada de linfocitose intraepitelial) a severa (caracterizada pela atrofia das vilosidades intestinais) [15, 41, 47]. Nem o grau de atrofia das vilosidades duodenais [36] nem a extensão da doença se correlacionam com as manifestações clínicas [11]. Importa salientar que estas alterações histológicas, apesar de características, não são patognomónicas da doença celíaca, podendo estar presentes noutras patologias, como na intolerância às proteínas do leite de vaca, imunodeficiências, doença de Crohn, *Sprue* tropical, infeções parasíticas intestinais e proliferação bacteriana intestinal [1, 12].

Tabela 3 - Classificação de Marsh-Oberhaud.

| Estádio | Características Histológicas |
|---------|--|
| 0 | Mucosa Normal |
| 1 | Infiltração linfocitária intraepitelial superior a 25 por cada 100 enterócitos. |
| 2 | Hiperplasia das criptas intestinais: aumento da profundidade das criptas e extensão do epitélio regenerativo associado à presença de mais de uma mitose por cripta. Linfocitose intraepitelial. |
| 3 | Hiperplasia das criptas. Linfocitose intraepitelial. Atrofia das vilosidades intestinais com consequente alteração da razão criptas/vilosidades normal (3:1) |
| 3a | Parcial |
| 3b | Subtotal |
| 3c | Total |

Segundo as novas orientações da ESPGHAN, a presença de lesões histológicas Marsh-Oberhaud grau 2-3, num indivíduo com serologia positiva, confirma o diagnóstico de doença celíaca [12].

Atualmente, o maior problema reside na deteção de lesões histológicas mais leves em indivíduos sintomáticos e/ou com serologia positiva, nomeadamente a presença isolada de linfocitose intraepitelial sem alterações morfológicas intestinais (Marsh-Oberhaud Estádio 1). Esta lesão corresponde apenas ao aumento da inflamação intestinal e apesar de poder preceder o desenvolvimento de atrofia das vilosidades, é um resultado muito inespecífico, verificando-se a presença de DC em apenas 10% dos pacientes com este padrão [12]. Nesta situação é sempre importante ter em consideração o diagnóstico diferencial com outras

entidades que apresentam alterações histológicas semelhantes às visualizadas em estádios precoces da doença celíaca [41].

A detecção de depósitos subepiteliais de anticorpos IgA anti-tTG [35, 48] e a presença de marcadores HLA [47, 49] favorecem fortemente o diagnóstico de doença celíaca nos indivíduos com leves alterações histológicas.

Tabela 4 - Causas de linfocitose intraepitelial intestinal



- Doença celíaca
- Intolerância alimentar (ex. proteínas do leite de vaca, produtos de soja, peixe, arroz e galinha)
- Infecções (ex. Virais, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Helicobacter pylori*)
- Proliferação bacteriana intestinal
- Drogas (ex. anti-inflamatórios não esteroides)
- Outras causas autoimunes (ex. tireoidite de Hashimoto, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico)
- Imunodeficiências (ex. deficiência IgA, imunodeficiência variável comum)
- Doença inflamatória intestinal
- Colite linfocítica e colagenosa

[Adaptada de Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S385-S95.]

Capítulo 6

Diagnóstico

6.1 População-alvo

A Associação Americana de Gastroenterologia defende que o diagnóstico deve ser considerado em todos os indivíduos com um quadro clínico sugestivo de DC, especialmente aqueles que pertençam a uma das seguintes populações de alto risco para desenvolver a doença: pacientes com anemia ferropénica inexplicada, osteoporose em idades precoces, Síndrome de Down, elevação persistente e inexplicada das enzimas hepáticas, doença hepática autoimune e cirrose biliar primária [2]. Nos indivíduos com outras patologias associadas à DC, o diagnóstico deve ser seletivamente considerado mediante forte suspeita clínica [2].

Face à atual disponibilidade das técnicas sorológicas e o seu baixo custo, as novas orientações da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) defendem que o diagnóstico deve ser alargado a crianças e adolescentes assintomáticos com diabetes tipo 1, cromossomopatias (nomeadamente Síndrome de Down, Síndrome de Turner e Síndrome de William), doença tiroideia autoimune, doença hepática autoimune, deficiência seletiva de IgA e a familiares de 1º grau com doença celiaca [12]. Na mesma linha de orientação, as recomendações da *National Institute for Health and Clinical Excellence* estendem o diagnóstico sorológico a adultos com diabetes tipo 1, doença tiroideia autoimune, dermatite herpetiforme, síndrome do intestino irritável e familiares de primeiro grau com doença celiaca [50].

Tabela 5 - Populações de alto risco para a doença celiaca.

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Familiares de 1º grau de doentes celíacos • Anemia ferropénica inexplicada • Osteoporose em idades precoces • Diabetes tipo 1 • Hipertransaminémia sem causa aparente • Hepatite autoimune • Cirrose Biliar Primária • Síndrome de Down | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner • Síndrome de William • Doença tiroideia autoimune • Infertilidade inexplicada • Síndrome Addison • Síndrome Sjögren • Deficiência IgA |
|--|---|

[Kagnoff MF. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-80.]

6.2 Serologia:

Os testes sorológicos mais sensíveis e específicos para a doença celíaca são os anticorpos do tipo Imunoglobulina A anti-endomísio (IgA anti-EMA) e anti-transglutaminase tecidular (IgA anti-tTG) [15]. Os anticorpos IgA anti-tTG possuem uma sensibilidade de 98% e uma especificidade cerca de 90%. A sensibilidade dos anticorpos anti-EMA é menor (90%) porém são quase totalmente específicos para a doença celíaca [41]. A sua detecção faz-se por imunofluorescência indireta e, como tal, são mais operador-dependentes e possuem um custo mais elevado do que os anticorpos anti-tTG [12].

As *Guidelines* mais recentes estabeleceram que o teste de rastreio a utilizar na abordagem inicial do diagnóstico de doença celíaca consiste na determinação dos níveis de anticorpos IgA anti-tTG [12, 50].

A detecção dos anti-EMA pode, no entanto, ser realizada em casos duvidosos, de modo a aumentar a especificidade do diagnóstico, especialmente em indivíduos com níveis *borderline* de IgA anti-tTG [33, 47, 50]. Se a pesquisa de anti-EMA for negativa, recomenda-se a determinação dos anti-tTG em intervalos de 3 a 6 meses, devendo o paciente manter uma dieta normal [12].

Existe consenso entre a Sociedade Americana de Gastroenterologia e a ESPGHAN de que numa primeira abordagem também se deve proceder à determinação dos níveis plasmáticos de IgA Totais, de modo a excluir o diagnóstico de deficiência seletiva de IgA [1, 12]. Se se confirmar uma deficiência de IgA, a medição dos anticorpos do tipo IgG anti-tTG e/ou anti-EMA oferece resultados de confiança, com excelente sensibilidade e especificidade nestes indivíduos [1, 7].

Os anticorpos anti-gliadina foram substituídos pelos anticorpos contra a gliadina desaminada (anti-DGP) por possuírem maior sensibilidade e especificidade [15]. Num estudo retrospectivo, a sensibilidade e especificidade dos anticorpos anti-DGP foram, respetivamente: 74% e 95%, para IgA anti-DGP; 65% e 98%, para IgG anti-DGP e de 75% e 94%, para a combinação dos dois anticorpos [51].

Numa meta-análise recente, os anticorpos anti-DGP foram comparados aos anticorpos IgA anti-tTG. As sensibilidades sondadas foram de 87,8% e 93%, respetivamente. A especificidade dos anti-DGP também foi inferior à dos anti-tTG (94,1% *versus* 96,5%) [52].

Com base nestes resultados, os anticorpos anti-DGP são um melhor método diagnóstico do que os anticorpos anti-gliadina, no entanto não existe evidência que suporte a sua utilização em detrimento da determinação dos anticorpos anti-tTG ou anti-EMA. Não obstante, os anticorpos anti-DGP podem ser utilizados em crianças com forte suspeita clínica de doença celíaca que possuam níveis indetetáveis de anti-tTG e anti-EMA, especialmente nas menores de 2 anos de idade [12, 53, 54]. A sua elevada sensibilidade em crianças mais novas deve-se ao facto de serem os primeiros anticorpos a aparecer, sendo incomum o aparecimento de um padrão de positividade para anti-DGP e negatividade para anti-tTG e anti-EMA em indivíduos com mais de 2 anos de idade [41].

6.3 Biópsia endoscópica

Em pacientes com serologia positiva, o próximo passo é a realização de uma biópsia intestinal [15, 55]. Este procedimento também pode ser considerado em pacientes com serologia negativa para anti-tTG, anti-EMA e anti-DGP, caso apresentem sintomas severos e como tal haja forte suspeita clínica do diagnóstico. Nestas circunstâncias recomenda-se também a pesquisa de marcadores HLA [12, 41].

As biópsias duodenais devem sempre integrar o diagnóstico dos indivíduos assintomáticos pertencentes a populações de alto-risco para desenvolver doença celíaca, visto que estes indivíduos possuem níveis flutuantes de anticorpos específicos para a enteropatia, particularmente anti-tTG e anti-DGP [12].

Alguns autores sugeriram que, na presença de anticorpos anti-tTG francamente elevados, a biópsia endoscópica não seria necessária. De facto, para além de existir uma correlação linear elevada entre os níveis séricos de anti-tTG e o grau de atrofia das vilosidades intestinais [55-57], a coexistência de anti-EMA e anti-tTG elevados confere uma especificidade combinada e uma probabilidade de identificar lesões compatíveis com a doença celíaca na biópsia muito próxima de 100% [35, 47].

Num estudo efetuado por Vivas e seus colaboradores, os anticorpos anti-tTG demonstraram ser preditores independentes de lesões Marsh-Oberhaut grau III nos adultos e nas crianças, estimando-se que valores de anti-tTG maiores que 100 U/ml seriam capazes de prever, com sensibilidade elevada, a presença de atrofia das vilosidades intestinais. Estes dados levantaram a hipótese de reduzir a realização de biópsias duodenais para a confirmação do diagnóstico, o que de facto tem fortes implicações sobre o ponto de vista clínico, sobretudo nas crianças onde geralmente são utilizados sedativos para a obtenção de amostras histológicas [55].

Em concomitância com estas evidências, a ESPGHAN lançou recentemente novas orientações sobre o diagnóstico de doença celíaca, onde se admite a possibilidade de efetuar o diagnóstico sem necessidade de confirmação histológica. Esta exceção aplica-se apenas a crianças e adolescentes com clínica sugestiva de doença celíaca e níveis de anti-tTG 10 vezes superiores ao limite superior normal, desde que a positividade dos anticorpos anti-EMA seja confirmada numa segunda amostra sanguínea, independente da utilizada para a determinação de anticorpos anti-tTG [12]. Neste contexto torna-se importante salientar que a biópsia intestinal continua a ser o *gold standard* na avaliação da severidade da doença no que diz respeito à hiperplasia das criptas e variados graus de atrofia das vilosidades [10] e que nos adultos este procedimento continua atualmente a ser necessário para se efetuar o diagnóstico de doença celíaca [1, 50].

Após o tratamento com uma DSG não está indicada a reavaliação histológica [41]. A melhoria clínica e a regressão sorológica são suficientes para suportar o diagnóstico contudo, na ausência de resposta ao tratamento e após confirmação da adesão à terapêutica, pode ser necessário efetuar novas biópsias durante o processo de investigação clínica [12].

6.3.1 Procedimento

Atualmente recomenda-se realizar pelo menos 4 biópsias na segunda e terceira porções do duodeno (2 por cada região mencionada) [41]. Deve ser também colhida pelo menos uma biópsia do bolbo duodenal [12]. Esta última recomendação surge com base em recentes evidências de que uma pequena minoria dos pacientes celíacos possui uma enteropatia localizada no bolbo duodenal, sem alterações histológicas das porções distais do duodeno [58, 59].

6.4 Genotipagem HLA

Nos pacientes em que haja forte suspeita clínica e existam resultados sorológicos ou histológicos inconsistentes, o teste de genotipagem pode identificar aqueles que possuem alto-risco de desenvolver a doença e, como tal, beneficiem de seguimento médico [60].

A pesquisa de marcadores HLA deve ser realizada em pacientes com diagnóstico de doença celíaca incerto como por exemplo, serologia positiva e leves alterações infiltrativas nas amostras histológicas da biópsia intestinal. Este teste também é recomendado para fortalecer o diagnóstico de DC em crianças com forte suspeita clínica e níveis elevados de anti-tTG que não realizaram biópsia intestinal [12].

Na eventualidade de ser acessível, a genotipagem HLA pode ser utilizada como teste de primeira linha em indivíduos assintomáticos que pertençam a populações de alto-risco (por exemplo, familiares de 1º grau) [12].

6.5 Algoritmo diagnóstico

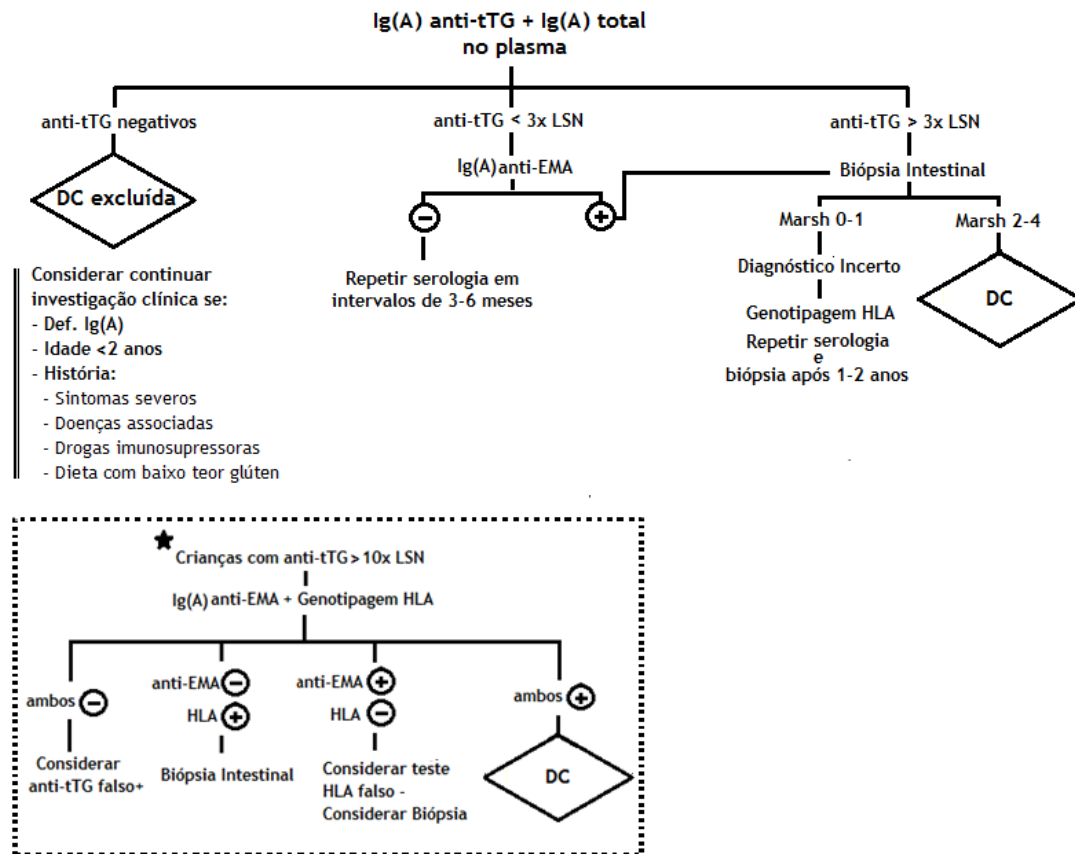


Fig. 5- Algoritmo diagnóstico da doença celiaca.

Abreviaturas: Ig(A) - Imunoglobulina A. LSN - Limite Superior Normal. DC- Doença celiaca. HLA- Complexo maior de Histocompatibilidade. Anti-tTG- anticorpos anti-transglutaminase tecidual. Anti-EMA- anticorpos anti-endomísio.

O *Gold standard* para se efetuar o diagnóstico de doença celiaca requer a presença de serologia positiva e alterações histopatológicas na biópsia intestinal [1]. A melhoria clínica e a remissão sorológica e histológica, após a instituição de uma dieta sem glúten, suportam fortemente o diagnóstico [35].

Atualmente, o diagnóstico de DC pode-se efetuar mais precocemente, não sendo necessário aguardar pelo desenvolvimento de atrofia das vilosidades intestinais. Segundo as recentes *Guidelines* da ESPGHAN, na presença de clínica sugestiva, serologia positiva e lesões histológicas grau 2-3 na classificação de Marsh-Oberhaud é apropriado fazer o diagnóstico de DC e iniciar uma DSG [12].

Se a pesquisa de anticorpos do tipo IgA for negativa, num paciente sintomático e IgA competente, o diagnóstico de doença celiaca é pouco provável. Não se recomenda a realização de mais exames complementares, exceto em circunstâncias particulares (crianças com menos de 2 anos de idade, dieta pobre em glúten, presença de sintomas severos, predisposição familiar ou toma de medicação imunossupressora) [12].

Os pacientes com serologia positiva e biópsias negativas representam um dilema pois podemos estar perante uma serologia falsamente positiva, uma biópsia falsamente negativa, ou uma doença celíaca latente. A genotipagem HLA pode ter um papel na exclusão do diagnóstico em indivíduos com resultados sorológicos e histológicos inconsistentes, graças ao seu elevado valor preditivo negativo [15, 60].

Indivíduos com serologia positiva mas sem alterações morfológicas da mucosa intestinal (lesões Marsh-Oberhaud 0-1) devem realizar o teste de Genotipagem HLA, se disponível, ou repetir a avaliação diagnóstica e/ou a biópsia 1-2 anos depois [1, 12].

Um Sistema de *Score* simplificado foi desenvolvido para o diagnóstico de doença celíaca, no entanto ainda não foi validado em estudos prospectivos (Anexo I) [12].

Capítulo 7

Tratamento

7.1 Dieta Sem Glúten

O tratamento atual da doença celíaca assenta na adesão vitalícia a uma dieta sem glúten (DSG) [1, 12, 13, 50] o que conduz, na maioria dos casos, a uma remissão clínica, sorológica e histológica [15].

Nos últimos 60 anos, uma DSG provou ser eficaz no tratamento dos sintomas gastrointestinais como a diarreia, na resolução das deficiências nutricionais (de ferro e folato por exemplo) e na normalização do crescimento e desenvolvimento. Demonstrou também ser segura e capaz de prevenir potenciais complicações da doença, incluindo o desenvolvimento de doenças autoimunes, osteoporose, infertilidade e linfoma intestinal [61].

É essencial, por isso, que os pacientes diagnosticados com DC sejam encaminhados para um nutricionista especializado e/ou associações de suporte à doença [1]. Estes profissionais têm como competências educar o paciente sobre a complexidade da dieta, as diversas fontes de glúten e alimentos passíveis de contaminação cruzada, informar sobre os diversos produtos sem glúten disponíveis no mercado, locais para a sua aquisição e a correta interpretação de rótulos. Cabe ao nutricionista formular regimes alimentares nutricionalmente equilibrados, adequar os suplementos vitamínicos e minerais à dieta, avaliar os fatores que afetam a qualidade de vida do paciente e a adesão à dieta, incentivar a realização de atividade física e proporcionar outras fontes de informação e/ou recursos sobre a doença celíaca [62].

Uma dieta isenta de glúten, por definição, consiste na exclusão de todos os alimentos que contenham glúten, ou seja, trigo, centeio, cevada e aveia (Anexo II) [13].

Existe, no entanto, controvérsia quanto à exclusão dos alimentos com aveia visto terem menor quantidade de prolaminas e cerca de metade dos resíduos de prolina que os outros três cereais. Como o consumo médio diário de aveia é de 40-80g, presume-se que seria necessário consumir uma quantidade diária dez vezes superior para induzir toxicidade intestinal [61]. Além disso, os efeitos tóxicos da aveia foram observados somente a longo prazo e podem eventualmente dever-se apenas à contaminação com outros cereais [13]. A aveia não produz efeitos tóxicos em 95% dos doentes celíacos [1], devendo o nutricionista incentivar os pacientes que toleram a aveia a incorporar aproximadamente 50g/dia deste cereal na dieta [62].

Uma das vantagens da sua inclusão reside no seu valor nutricional, sendo uma boa fonte de fibra (particularmente na forma de Beta-glucanos), vitamina B1, magnésio e zinco. Os Beta-glucanos baixam os níveis pós-prandiais de glicose, atenuando a resposta da insulina, e

aumentam a excreção e o transporte de ácidos biliares, contribuindo deste modo para a diminuição dos níveis de lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) [63]. O conhecimento destes fatores reveste-se de particular importância, em virtude da recente preocupação com o desequilíbrio nutricional e conteúdo hipercalórico dos alimentos naturais e comerciais de uma DSG. Há de facto uma tendência, em adultos e crianças, a substituir os hidratos de carbono derivados do glúten pelo consumo de gorduras, proteínas e bebidas hipercalóricas, levando ao aumento do sobrepeso e obesidade nos doentes celíacos [64].

Não menos importantes são os benefícios da aveia quanto ao aumento do paladar e da diversidade alimentar, promoção de uma maior adesão à dieta e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com doença celíaca [61].

Embora a inclusão da aveia na dieta seja desejável, importa enfatizar que existe um grupo de doentes celíacos que não tolera estes alimentos e que a contaminação destes produtos com prolaminas de outros cereais é frequente [64]. Por conseguinte, os pacientes com doença celíaca que consomem aveia (20-25g/dia nas crianças e 50-70g/dia nos adultos) necessitam de um seguimento cuidadoso [61].

As deficiências nutricionais são comuns nos doentes celíacos e uma DSG pode revelar-se pobre em fibras, ferro, folato, cálcio, magnésio, zinco, vitaminas do complexo B (tiamina, riboflavina, niacina e vitamina B12) e vitamina D [63]. Os doentes celíacos devem por isso preferir os grãos sem glúten enriquecidos assim como o consumo de arroz, arroz selvagem, trigo-sarraceno, quinoa, amaranto, painço, sorgo e teff devido ao elevado teor nutricional destes alimentos [62, 65].

Previamente à prescrição de uma DSG recomenda-se a pesquisa de deficiências nutricionais (principalmente ferro e ácido fólico). A realização de densitometria óssea deve ser seletivamente ponderada e qualquer carência nutricional (ferro, ácido fólico, cálcio e raramente vit.B12) deve ser corrigida [1].

No que diz respeito ao *follow-up* do paciente com doença celíaca, as recomendações divergem. Os pacientes devem ser seguidos regularmente no que diz respeito à sintomatologia clínica e níveis de anticorpos anti-tTG. Geralmente, a manutenção de uma DSG por um período de 12 meses é suficiente para a normalização dos anticorpos anti-tTG, no entanto este tempo varia consoante o valor inicial destes anticorpos [12]. Num estudo com 5 anos de *follow-up* em 2245 doentes celíacos que mantinham uma DSG, 83% dos pacientes apresentaram anti-tTG negativos no primeiro ano, sendo a falta de adesão à dieta o fator independente mais fortemente associado à sua positividade [66].

A maioria das *Guidelines* recomenda uma revisão anual para avaliar o índice de massa corporal (IMC), níveis de anticorpos anti-tTG plasmáticos, hemoglobina, ferro e folato, bem como uma consulta de nutrição para revisão e ajustamento da dieta [67]. A realização de biópsias intestinais durante o seguimento dos pacientes submetidos a uma DSG é prescindível, contudo, na ausência de resposta clínica à dieta e após exclusão de incumprimento da mesma, podem ser necessárias investigações clínicas suplementares com eventual colheita de amostras histológicas intestinais [12].

7.2 Novas terapêuticas:

A necessidade de novas terapêuticas advém da dificuldade que representa a adesão às restrições alimentares impostas por uma DSG. Estima-se que 30-50% dos pacientes com DC não sejam capazes de seguir rigorosamente a dieta e apresentem recorrência dos sintomas, sendo a adesão à terapêutica pior nos adolescentes e nos indivíduos menos sintomáticos [13]. Além disso, o cumprimento rigoroso da dieta torna-se difícil por vários motivos: 1- uma DSG possui baixo paladar; 2- pode ocorrer contaminação com glúten durante a preparação e processamento dos alimentos; 3 - os produtos “sem glúten” são geralmente mais caros e não estão amplamente disponíveis; 4- diversos produtos comerciais “sem glúten” contêm de facto alguma quantidade de glúten; 5- apesar de ser aceite que a contaminação dos produtos “sem glúten” não pode ser totalmente evitada, não existe consenso sobre a quantidade de glúten que deve ser permitida nestes alimentos [68].

A maioria dos países da Europa, incluindo Portugal, aceitou a definição de alimentos “sem glúten” do *Codex Alimentarius*, documento criado por uma comissão reguladora da produção, consumo e segurança alimentar. Esta entidade permite um conteúdo em glúten nestes produtos de 20 partes por milhão (ppm), o que equivale aproximadamente a 6mg de glúten [7]. Um estudo recente concluiu que com uma ingestão diária de menos de 10mg de glúten é muito improvável o surgimento de lesões histológicas significativas [69]. Apesar desta margem considerável, é importante relembrar que existe uma ampla variabilidade individual na sensibilidade ao glúten, o que dificulta o estabelecimento de um limiar universal relativamente ao consumo de glúten necessário para induzir danos intestinais [11].

Schuppan D. e seus colaboradores realizaram uma extensa revisão sobre as possíveis alternativas terapêuticas para a DC, algumas das quais já foram testadas in vivo [10]. Diversos passos abordados no Capítulo 2: a resistência dos péptidos do glúten à degradação enzimática e seu papel como fator precipitante, a absorção intestinal e desaminação por parte da enzima tTG bem como o papel da imunidade inata e a ativação de células Th1, representam potenciais alvos de ação das novas modalidades terapêuticas. Apesar de nos últimos anos ter havido um enorme progresso neste sentido, todas elas permanecem em fase de investigação, não tendo sido conduzido nenhum estudo de fase 3 em pacientes com doença celíaca [13].

7.2.1 Degradação enzimática do glúten

A grande quantidade de resíduos de prolina que o glúten contém, especialmente a gliadina, faz com que seja altamente resistente às proteases humanas. Deste modo, a suplementação oral com enzimas promotoras da hidrólise completa do glúten é uma estratégia atrativa que poderia evitar a passagem de péptidos para a lâmina própria com consequente perda da sua atividade imunogénica [10, 68].

ALV003 (desenvolvido pelos laboratórios *Alvine Pharmaceuticals*) é uma combinação de duas proteases com substratos complementares: uma cisteína-endoprotease e uma propyl-

endopeptidase derivadas de sementes de cevada e do *Shingomonas capsulatum*, respetivamente. Um ensaio clínico de fase 1 demonstrou a sua eficácia na redução da resposta imunitária por células Th1. Estão a ser realizados outros estudos para avaliar os seus benefícios clínicos [13].

AN-PEP é uma outra propyl-endopeptidase derivada do microrganismo *Aspergillus niger* que foi testada de modo a “desintoxicar” 8g de glúten ingerido por 14 pacientes durante 2 semanas. Apesar do seu nível de segurança ser satisfatório, não foram demonstrados resultados significativos a nível sorológico e histológico [13].

7.2.2 Inibidores da permeabilidade intestinal

A zonulina é uma proteína implicada na abertura das junções intercelulares, cuja expressão é aumentada pela gliadina, permitindo deste modo a passagem do glúten até à lâmina própria através de uma via paracelular [11, 68]. O AT-1001 (*Lazarotide Acetate*) é uma molécula que deriva de uma toxina do *Vibrio Cholerae* capaz de inibir a abertura das junções celulares [68]. Num ensaio clínico de fase 2b com 184 doentes celíacos (aleatório, controlado e duplamente cego), apesar de este fármaco não ter revelado uma diminuição da permeabilidade intestinal estatisticamente significativa, demonstrou ser bem tolerado e eficaz na redução dos níveis de anticorpos IgA anti-tTG e sintomas gastrointestinais de doentes celíacos [13].

7.2.3 Inibidores da enzima tTG

A enzima tTG é uma enzima intracelular expressa por diversas células e está envolvida em variados processos na doença celiaca [7, 10]. A tTG é, de facto, um forte alvo terapêutico em virtude do seu papel crucial na cascata patogénica da doença, no que diz respeito à sua capacidade de desaminar os péptidos de glutamina e de estabelecer reações cruzadas entre epítotos do glúten e outras proteínas da matriz extracelular [8]. Foram propostos múltiplos inibidores desta enzima (competitivos, reversíveis e/ou irreversíveis), contudo, devido ao seu vasto leque de funções biológicas (interferindo na apoptose e adesão celular, na transdução de sinal, conjugação do colagénio e reparação celular), a inibição sistémica da sua atividade pode ter consequências graves [10, 68]. O inibidor KCC009 foi testado em ratos, possui um tempo de meia-vida curto, é bem tolerado e inibe a atividade intestinal da tTG [68].

7.2.4 Vacinas Indutoras de tolerância ao glúten

A NexVax2 é uma vacina dessensibilizadora composta por 3 péptidos do glúten, desenvolvida com o intuito de induzir tolerância em doentes celíacos portadores de HLA-DQ2. A vacina mostrou-se eficaz em modelos animais transgénicos para o HLA-DQ2 com células T

sensibilizadas ao glúten. Num estudo de fase 1 realizado recentemente, apesar dos efeitos secundários do medicamento (nomeadamente o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais), foi possível verificar o desenvolvimento de células T contra o glúten produtoras de INF γ nos indivíduos com DC [13].

7.2.5 Imunomoduladores biológicos e farmacológicos

A sobrevivência dos microrganismos no intestino humano está diretamente relacionada com a sua interação com o sistema imunitário humano. Perante a hipótese de que o desaparecimento de parasitas intestinais em indivíduos residentes em países em vias de desenvolvimento poderia ser a causa do aumento da prevalência de doenças autoimunes, um grupo de investigadores explorou o papel do parasita *Necator Americanus* em doentes celíacos que consumiam glúten. Os pacientes hospedeiros deste parasita revelaram menos sintomas intestinais e menor grau de inflamação entérica do que os indivíduos pertencentes ao grupo controlo, apesar de estes resultados não serem estatisticamente significativos. No final do estudo foi-lhes disponibilizada a desparasitação mas a maioria preferiu não a fazer [13].

Os linfócitos T possuem recetores do tipo CCR9 que servem de ligação ao epitélio da mucosa intestinal durante o seu processo de migração através da corrente sanguínea. Foi detetado o aumento da expressão destes recetores em linfócitos periféricos de indivíduos com doença de Crohn ou com doença celíaca. O composto CCX282B, um inibidor oral dos recetores CCR9, demonstrou ser eficaz na redução do índice de atividade da doença de Crohn em 61% [10]. Aguardam-se os resultados de um estudo de fase 2 em doentes com doença celíaca [13]. A segurança deste fármaco foi, contudo, questionada devido à sua ação não específica, afetando também a migração de linfócitos imunossupressores *Treg*, com consequente aumento do número de infeções intestinais [10, 13].

Tabela 6 - Ensaios clínicos de novas abordagens terapêuticas na doença celíaca.

| Agente Ação | Ensaio Clínico | Mecanismo de ação | Via de administração | Resultados | Segurança e Tolerância |
|--------------------|----------------|--|----------------------------|--|-------------------------------|
| ALV003 | 2a | Combinação de duas prolyl-endoproteases | Oral | Redução dos marcadores sanguíneos de ativação imunológica | Comparável ao placebo |
| AN-PEP | 2a | Propyl-endoprotease derivada do <i>Aspergillus Niger</i> | Oral | Redução dos depósitos intestinais de Ig(A) anti-tTG | Comparável ao placebo |
| AT-1001 | 2b | Previne a abertura das junções celulares | Oral | Diminui os anticorpos anti-tTG e os sintomas gastrointestinais | Comparável ao placebo |
| NEXVAX2 | 1 | Vacina dessensibilizadora com 3 péptidos do glúten | Injeção Subcutânea | Aparecimento de células T anti-glúten produtoras de INF γ | Sintomas Gastrointestinais |
| NECATOR AMERICANUS | 2a | Inibe a resposta celular Th1 | Inoculação através da pele | Redução dos sintomas Gastrointestinais | Infeção ativa com um helminta |
| CCX282B | 2a | Inibidor do recetor quimiotático CCR9 | Oral | Diminui a migração dos linfócitos T para a mucosa intestinal | Desconhecida |

[Adaptada de Crespo Pérez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(1):9-14.]

7.3 Complicações

Os pacientes adultos podem desenvolver complicações, como a doença celíaca refratária, a jejunité ulcerativa e o linfoma de células T, através da acumulação progressiva de linfócitos intraepiteliais. Este processo é favorecido pela IL-15. Estas patologias representam um espectro contínuo no qual diversas alterações fenotípicas e cromossómicas dos linfócitos intraepiteliais perpetuam a lesão intestinal e culminam na expansão clonal neoplásica de células T [11].

7.3.1 Doença Celíaca Refratária

A doença celíaca refratária (DCR) é definida pela persistência dos sintomas clínicos e alterações histológicas intestinais, em pacientes submetidos a uma DSG por um período superior a 12 meses [70]. É importante salientar que esta condição não é comum e que a maior causa de ausência de resposta clínica ao tratamento é a ingestão de glúten de forma

inadvertida ou involuntária. A abordagem destes doentes engloba por isso uma reavaliação da adesão à dieta e do diagnóstico devendo ser tomada em consideração a possibilidade da presença (concomitante ou não) de colopatia funcional, insuficiência pancreática, colite microscópica ou intolerância à lactose [11]. Outras causas de atrofia das vilosidades intestinais como, por exemplo, a imunodeficiência variável comum devem ser excluídas [70].

O diagnóstico de DCR deve ser considerado sobretudo em doentes celíacos com mais de 50 anos de idade que apresentem sintomas severos de má-absorção intestinal como diarreia persistente, dor abdominal, perda ponderal, deficiências vitamínicas múltiplas, anemia e astenia [1, 71].

Existem duas categorias de doença celíaca refratária (tipo I e tipo II). O tipo II difere do primeiro essencialmente pela expressão de um fenótipo aberrante de linfócitos T intraepiteliais (caracterizado pela ausência de marcadores de superfície CD3, CD4 e CD8 e pela presença de mutações clonais na cadeia γ dos recetores TCR), maior risco de desenvolver linfoma de células T, resposta variável a imunossuppressores e conseqüentemente pior prognóstico [70, 71]. Os pacientes com DCR tipo II também estão mais predispostos a desenvolver jejunitate ulcerativa, com ulcerações de grande tamanho (> 1cm) e gastrite linfocítica [70]. Não obstante, é importante ter presente que ambas as categorias da DCR podem sofrer transformação linfomatosa pelo que o seu rastreio deve ser feito periodicamente durante o seguimento destes pacientes [70].

Tabela 7 - Diferenças entre Doença Celíaca Refratária tipos I e II.

| | Tipo I | Tipo II |
|--|------------------------|-----------------------------|
| Resposta à DSG | Não | Não |
| Fenótipo aberrante de LIEs | Não | Sim |
| Associação com Jejunitate Ulcerativa | Pouco comum | Comum (67,4%) |
| Resposta a Imunossuppressores | Sim | Variável |
| Risco a 5 anos de desenvolver linfoma de células T | 14,3% | 32,6% |
| Mortalidade | Ligeiramente aumentada | Sobrevivência a 5 anos <50% |

Abreviaturas: DSG - Dieta Sem Glúten; LIEs - Linfócitos Intraepiteliais.

[Desenvolvida a partir de Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81-90]

No que diz respeito às opções terapêuticas da doença celíaca refratária, no tipo I pode estar indicado o tratamento com corticosteroides associados ou não a outros imunossuppressores, como a azatrioprina [71]. Apesar de a grande maioria apresentar melhoria clínica, apenas se observa uma resposta histológica em 40% dos casos [70].

Os pacientes com DCR tipo II possuem respostas variáveis aos corticosteroides e a outros imunossuppressores (azatrioprina, ciclosporina e metotrexato). A clabidrina e o anticorpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab parecem promissores, sendo capazes de induzir respostas clínicas, hematológicas e histológicas nestes pacientes. Contudo, foram descritos

casos de transformação linfomatosa súbita, o que tem vindo a travar o uso destes fármacos no tratamento da DCR tipo II. Entre as novas terapêuticas em investigação para a DCR tipo II destacam-se os inibidores da IL-15 e o transplante autólogo de células hematopoiéticas [10, 11, 15].

7.3.2 Jejunite ulcerativa

A jejunite ulcerativa está intrinsecamente relacionada com a DCR tipo II e caracteriza-se pela presença de múltiplas ulcerações da mucosa intestinal que podem confluir formando fissuras (figura 6) [72]. As manifestações clínicas mais comuns são a dor e distensão abdominal, febre baixa, diarreia e perda ponderal. A mortalidade é alta em consequência da obstrução, perfuração e sangramento que complicam, muitas vezes, esta patologia [11].

7.3.3 Linfoma de células T

O linfoma de células T é a complicação mais temida da DC e, apesar de poder ocorrer em todo o trato gastrointestinal, revela predileção pelo jejuno. A sintomatologia clínica é semelhante à da jejunite ulcerativa, devendo-se considerar este diagnóstico em doentes celiacos que apresentem recorrência de sintomas de má-absorção intestinal, febre, dor abdominal, perda de peso e/ou suores noturnos [15].

À endoscopia, apresenta-se como massas ulceradas frequentemente acompanhadas de necrose e estenoses (figura 7) [72].

A suspeita clínica deve conduzir a uma extensa avaliação diagnóstica através da colheita de biópsias histológicas [11]. Apesar das tentativas terapêuticas a sobrevivência a 5 anos é de 8-20% [71].

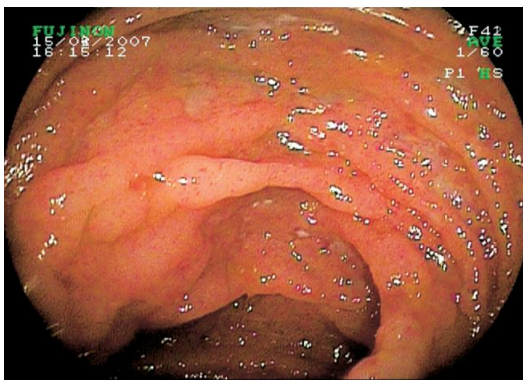


Fig.6- Imagem endoscópica com visualização de múltiplas ulcerações no jejuno. [Adaptada de Van Weyenberg S, Jarbandhan S, Mulder C, Jacobs M. Double Balloon Endoscopy in Celiac Disease. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;10(2):87-93]

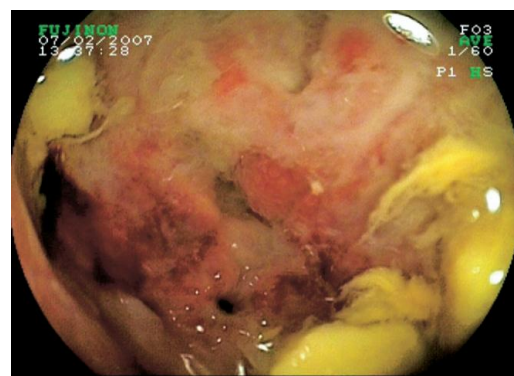


Fig.7- Imagem endoscópica com visualização de uma massa ulcerada irregular precedendo uma estenose do jejuno. [Adaptada de Van Weyenberg S, Jarbandhan S, Mulder C, Jacobs M. Double Balloon Endoscopy in Celiac Disease. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;10(2):87-93]

Capítulo 8

Prognóstico

Os pacientes diagnosticados com doença celíaca apresentam um prognóstico favorável dado que a adesão a uma dieta sem glúten melhora a sintomatologia clínica, o estado nutricional, a absorção de ferro, a densidade mineral óssea e a infertilidade, sendo muito provavelmente protetora contra o desenvolvimento de linfoma de células T [2]. A mortalidade nos doentes celíacos deve-se essencialmente ao desenvolvimento deste tipo de linfoma não-Hodgkin, intrinsecamente relacionado com a doença celíaca refratária tipo II. Não obstante, os pacientes celíacos apresentam risco aumentado de outras malignidades nomeadamente adenocarcinoma do intestino delgado, carcinoma espinocelular esofágico e orofaríngeo. Este excesso de mortalidade presente nos pacientes diagnosticados com doença celíaca diminui após 3-5 anos de exclusão do glúten da dieta alimentar, atingindo valores semelhantes aos da população geral [1, 10].

Capítulo 9

Conclusão

A doença celíaca afeta 1-2 % da população geral, pode ser diagnosticada em qualquer idade e possui uma vasta distribuição a nível mundial. As manifestações clínicas são variadas e a apresentação clássica da doença é hoje menos frequente, com consequente aumento do número de adultos diagnosticados e das formas de apresentação atípica e silenciosa. Na maioria das vezes, o diagnóstico é estabelecido com recurso a testes sorológicos, biópsia duodenal e observação da remissão clínica e histológica após a adesão a uma dieta sem glúten. No que diz respeito à biópsia, a identificação de lesões grau II na classificação de Marsh-Oberhaut num indivíduo com serologia positiva, é suficiente para se efectuar o diagnóstico de doença celíaca, não sendo necessário aguardar pelo desenvolvimento de atrofia das vilosidades intestinais. Além disso, apesar de este procedimento ser recomendado, é atualmente aceite a possibilidade de se prescindir da biópsia em crianças que satisfaçam determinados critérios diagnósticos.

Uma dieta sem glúten continua a ser a única terapêutica para a doença celíaca com suficiente evidência científica da sua eficácia. Uma resposta pobre ao tratamento é comum dadas as exigências da dieta e requer acompanhamento e educação do paciente por um nutricionista especializado. Se o glúten não for eliminado da dieta podem surgir complicações como a osteoporose e o linfoma intestinal. Este último resulta da proliferação clonal de linfócitos intraepiteliais aberrantes e é responsável, em grande parte, pelo aumento da mortalidade da doença celíaca.

A medicina está em constante evolução, procurando desenvolver novos tratamentos para que, num futuro próximo, se possa colmatar as dificuldades inerentes a uma dieta isenta de glúten que, para além de difícil de cumprir, é dispendiosa.

Referências Bibliográficas

1. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, et al. World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice Guidelines: Celiac Disease. New York (US): World Gastroenterology Organisation; 2007. 18 p.
2. Kagnoff MF. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-80.
3. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
4. Barada K, Bitar A, Mokadem MAR, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(12):1449-57.
5. Wu J, Xia B, von Blomberg B, Zhao C, Yang X, Crusius J, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut*. 2010;59(3):418-9.
6. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(8):1347-51.
7. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(4):661-72.
8. Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(11):744-9.
9. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7(8):644-50.
10. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-33.
11. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2009;373(9673):1480-93.

12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
13. Crespo Pérez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(1):9-14.
14. Rodrigo SL, Fuentes ÁD, Pérez MI, Alvarez MN, Niño GP, De Francisco GR, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2011;103(5):238-44.
15. Tack GJ, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010;7(4):204-13.
16. Cabrera-Chávez F, Rouzaud-Sández O, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. Transglutaminase treatment of wheat and maize prolamins of bread increases the serum IgA reactivity of celiac disease patients. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2008;56(4):1387-91.
17. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC gastroenterology*. 2009;9(1):49.
18. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, Christensen KN, Brogan DL, Van Dyke CT, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2010;139(3):763-9.
19. Lohi S, Mäki M, Rissanen H, Knekt P, Reunanen A, Kaukinen K. Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. *Annals of medicine*. 2009;41(7):508-15.
20. Fasano A. Surprises from celiac disease. *Scientific American Magazine*. 2009;301(2):54-61.
21. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(1):190-5.

22. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nature genetics*. 2010;42(4):295-302.
23. Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, Tucci F, Troncone R, Auricchio R, et al. Potential Celiac Patients: A Model of Celiac Disease Pathogenesis. *PLoS one*. 2011;6(7):1-8.
24. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46(1):105-6.
25. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmermann-Kordmann M, Schneider T, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the α 2-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008;57(6):747-54.
26. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(1):143-54.
27. Alaedini A, Green PHR. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity*. 2008;41(1):19-26.
28. Lindfors K, Kaukinen K, Mäki M. A role for anti-transglutaminase 2 autoantibodies in the pathogenesis of coeliac disease? *Amino acids*. 2009;36(4):685-91.
29. Burgess SJ, Maasho K, Masilamani M, Narayanan S, Borrego F, Coligan JE. The NKG2D receptor: immunobiology and clinical implications. *Immunologic research*. 2008;40(1):18-34.
30. Meresse B, Verdier J, Cerf-Bensussan N. The cytokine interleukin 21: a new player in coeliac disease? *Gut*. 2008;57(7):879-81.
31. Fina D, Sarra M, Caruso R, Blanco GDV, Pallone F, MacDonald TT, et al. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut*. 2008;57(7):887-92.
32. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.

33. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European journal of pediatrics*. 2009;168(7):839-45.
34. Martin S. Against the grain: An overview of celiac disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2008;20(5):243-50.
35. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *The American journal of medicine*. 2010;123(8):691-3.
36. Murray JA, Rubio-tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(2):186-93.
37. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, Hernandez L, McMahon DJ, Shane EJ, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(11):3147-53.
38. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BMR, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2009;169(7):651-658.
39. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The Prevalence of Celiac Disease Among Patients with Non-Constipated Inflammatory Bowel Syndrome is Similar to Controls. *Gastroenterology*. 2011;141:1187-93.
40. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl 1:S1-S35.
41. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S385-S95.
42. Bianchi ML, Bardella M. Bone in celiac disease. *Osteoporosis international*. 2008;19(12):1705-16.

43. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47(3):598-603.
44. Lindfors K, Koskinen O, Laurila K, Collin P, Saavalainen P, Haimila K, et al. IgA-class autoantibodies against neuronal transglutaminase, TG6 in celiac disease: No evidence for gluten dependency. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(13-14):1187-90.
45. Zali MR, Nejad MR, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepatitis monthly*. 2011;11(5):333-341.
46. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2009;36(1):62-70.
47. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010;139(1):112-9.
48. Salmi T, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(1):28-32.
49. Voort JLV, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB, et al. Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):142-8.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease*. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 May. 86 p.
51. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(4):426-32.
52. Lewis N, Scott B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):73-81.

53. Prause C, Richter T, Koletzko S, Uhlig HH, Hauer AC, Stern M, et al. New Developments in Serodiagnosis of Childhood Celiac Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173(1):28-35.
54. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(6):465-9.
55. Vivas S, de Morales JGR, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(38):4775-80.
56. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(2):140-6.
57. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):256-60.
58. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RPL, Barbera C, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(5):618-22.
59. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009;105(1):207-12.
60. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(3):834-40.
61. Zimmer KP. Nutrition and Celiac Disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2011;41(9):244-7.
62. American Dietetic Association (ADA). *Celiac Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline*. Chicago (IL): American Dietetic Association; 2009. 14 p.

63. Fric P, Gabrovská D, Nevořal J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutrition Reviews*. 2011;69(2):107-15.
64. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(11):1371-2.
65. Lee A, Ng D, Dave E, Ciaccio E, Green P. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2009;22(4):359-63.
66. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(12):865-70.
67. Langley PC, Keith MS. Are Current Treatment Guidelines in Celiac Disease Adequate? *Gastroenterology*. 2009;136(5 Suppl 1):639.
68. Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(3):144-7.
69. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(11):1044-52.
70. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81-90.
71. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59(4):547-57.
72. Van Weyenberg S, Jarbandhan S, Mulder C, Jacobs M. Double Balloon Endoscopy in Celiac Disease. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;10(2):87-93.

Anexos

Anexo I - Score simplificado para o diagnóstico de doença celíaca (não validado)

O sistema de *Score* baseia-se em quatro itens: Sintomas, anticorpos, HLA e achados da biópsia. Para se efetuar diagnóstico é necessário um somatório superior ou igual a 4 pontos.

| | <i>Pontos</i> |
|--|---------------|
| Sintomas | |
| • Má absorção intestinal | 2 |
| • Sintomas relevantes de Doença celíaca ou Diabetes Mellitus tipo 1 ou Familiar de 1º grau com a doença | 1 |
| • Assintomático | 0 |
| Anticorpos plasmáticos | |
| • Anti-EMA positivo e/ou positividade elevada (>10xLSN) de anti-tTG | 2 |
| • Baixa positividade para anti-tTG ou positividade isolada para anti-DGP | 1 |
| • Não foram realizados testes sorológicos | 0 |
| • Serologia negativa para todos os anticorpos da Doença Celíaca* | -1 |
| Genotipagem HLA | |
| • Presença completa dos heterodímero HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 | 2 |
| • Teste HLA não realizado ou presença parcial do heterodímero HLA-DQ2 (apenas detestado o HLA-DQB1*0202) | 1 |
| • Ausência de HLA-DQ2 e DQ8 | 0 |
| Histologia | |
| • Marsh-Oberhaut 3b ou 3c | 2 |
| • Marsh-Oberhaut 2 ou 3ª ou Marsh 0-1+anti-tTG subepiteliais intestinais | 1 |
| • Marsh 0-1 ou biópsia não realizada | 0 |

* Incluindo, nos casos de deficiência de IgA, os anticorpos do tipo IgG anti-EMA, anti-tTG e anti-DGP

[Adaptado de Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136.]

Anexo II - Dieta sem glúten

| | |
|-------------------------|--|
| Produtos Lácteos | <p>Recomendado: Leite, natas, manteiga, iogurte natural, queijo natural, curado e processado.</p> <p>Especial atenção: Bebidas contendo leite, iogurtes aromatizados, iogurte congelado e cremes de leite</p> <p>Não consumir: Leite maltado</p> |
| Pães | <p>Recomendado: produtos de milho, arroz, soja, araruta, farinha de ervilha, milho, amido, fécula de batata, farinha de batata, farinha integral, tapioca, sagu, farelo de arroz, farinha de milho, trigo-sarraceno, painço, linhaça, teff, sorgo, amaranto e quinoa</p> <p>Não consumir: produtos feitos de trigo, centeio, triticale, cevada, gérmen de trigo, farelo de trigo, farinha de glúten, farinha de trigo dura, amido de trigo, sêmola de trigo, espelta e kamut</p> |
| Cereais | <p>Recomendado: creme de arroz, cereais de soja, canjica, grumos de trigo-sarraceno, milho, fubá e flocos de quinoa. Milho tufado, arroz tufado, painço tufado e flocos de arroz.</p> <p>Especial atenção: papas de arroz e soja. Aveia.</p> <p>Não consumir: Produtos com trigo, centeio, triticale, cevada, e produtos com adição de extratos ou aroma de malte</p> |
| Massas | <p>Recomendado: Produtos derivados de arroz, milho, soja, quinoa, feijão, batata, ervilha ou outros grãos permitidos.</p> <p>Não consumir: Produtos com trigo, amido de trigo ou outros ingredientes supracitados.</p> |
| Diversos | <p>Recomendado: tortilha e snacks de milho</p> <p>Especial atenção: bolachas de arroz, bolos de arroz e pipoca</p> <p>Não permitido: snacks ou tortilha de trigo</p> |
| Carne e peixe | <p>Recomendado: fresca, congelada, enlatada, salgada e fumada</p> <p>Especial atenção: carnes preparadas/conservadas como por exemplo fiambre, bacon, salsichas, mortadela, paté, salame e rissóis congelados</p> <p>Não consumir: Peixe conservado em azeite vegetal contendo proteína vegetal hidrolisada (HVP ou HPP) derivada de ingredientes não permitidos. Perú regado ou injetado com HVP/HPP</p> |
| Ovos | <p>Recomendados: ovos frescos</p> <p>Especial atenção: ovo seco/em pó, claras de ovo</p> |

| | |
|--------------------------|--|
| Outros | <p>Recomendado: lentilhas, ervilhas, feijões, nozes, sementes e tofu</p> <p>Especial atenção: feijão-manteiga, nozes secas e tostadas, manteiga de amendoim</p> |
| Frutos e Vegetais | <p>Recomendado: Frutos frescos, congelados e sumos de fruta embalados. Vegetais frescos, congelados e em conserva.</p> <p>Especial atenção: recheios de tortas, frutas secas e batatas fritas (especialmente em restaurantes)</p> |
| Sopas | <p>Recomendado: caseiras, com ingredientes permitidos. Caldo para tempero sem glúten.</p> <p>Especial atenção: sopas enlatadas, sopas secas embaladas, bases de sopa e cubos de caldo de carne.</p> |
| Gorduras | <p>Recomendado: manteiga, margarina, banha, óleo vegetal, azeite e molhos caseiros feitos com ingredientes permitidos.</p> <p>Especial atenção: molhos para saladas e algumas maioneses.</p> <p>Não consumir: gordura animal embalada</p> |
| Sobremesas | <p>Recomendado: gelado, coberturas, pudins de ovos, gelatinas, bolos, biscoitos, e bolachas feitas com ingredientes permitidos</p> <p>Especial atenção: Pudins de leite, coberturas em pó, pudins de mistura</p> <p>Não consumir: os cones, bolachas ou waffles de gelado. Bolos, bolachas, brioches ou tortas com ingredientes não permitidos, cones, bolachas ou waffles de gelado</p> |
| Bebidas | <p>Recomendado: Chá, café instantâneo e moído, cacau, refrigerantes, sidra e bebidas alcoólicas destiladas, como rum, gin, whiskey e vodka; vinhos e licores puros.</p> <p>Especial atenção: Chá instantâneo, sucedâneos do café, bebidas com aromatizantes, bebidas de chocolate e chás de ervas aromatizados</p> <p>Não consumir: cerveja. Bebidas com malte ou cereais.</p> |
| Snacks | <p>Recomendado: pipocas e nozes naturais</p> <p>Especial atenção: nozes secas e tostadas, batatas fritas de pacote com sabores</p> <p>Não consumir: pizza, a não ser que seja feita com ingredientes permitidos.</p> |
| Condimentos | <p>Recomendado: pickles naturais, azeitonas, ketchup, mostarda, tomate, ervas puras / especiarias, pimenta preta pura, todos os vinagres, molho de soja sem glúten</p> <p>Especial atenção: molho inglês e mistura de especiarias / temperos (ex. piri-piri ou pó de caril)</p> <p>Não consumir: molho de soja ou mostarda de pickles feita de trigo, substitutos de pimenta (pacotes encontrados em alguns restaurantes e refeições em companhias)</p> |

| | |
|---------------|---|
| | aéreas) |
| Outros | Recomendado: molhos / caldos feitos com ingredientes permitidos, cacau puro, chocolate para barrar puro, alfarroba em pó, glutamato monossódico, creme tártaro, bicarbonato, fermento, levedura de cerveja, coco e aspartame. Especial atenção: coberturas em pó Não consumir: molhos/caldos com ingredientes não permitidos e hóstias da eucaristia |

[Adaptado de Martin S. Against the grain: An overview of celiac disease. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2008;20(5):243-50.]