

Sintomas e Diagnóstico da Doença Celíaca: uma revisão bibliográfica

Symptoms and Diagnosis of Celiac Disease: a bibliographic review

Síntomas y Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca: una revisión bibliográfica

Recebido: 11/10/2022 | Revisado: 22/10/2022 | Aceitado: 24/10/2022 | Publicado: 29/10/2022

Leticia Moraes Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3522-8182>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: leticia_campos78@hotmail.com

Ana Laura Comin Ferri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4246-4295>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: analaucomin@hotmail.com

Eduardo Mendes Alves Pereira Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6720-978X>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: eduardomapjr@gmail.com

Ana Flávia Wendpap Chueire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2798>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: anawendpap@gmail.com

Resumo

A doença celíaca é uma enteropatia de origem autoimune causada pela ingestão de glúten, uma proteína encontrada em alguns cereais como trigo, cevada. Aspectos genéticos e dietéticos determinam o grau de inflamação, resultando em repercussões nutricionais importantes. Apesar de ser subdiagnosticada, sua prevalência vem aumentando nos últimos anos devido a um maior conhecimento e detecção da doença. A abordagem metodológica da pesquisa é de caráter narrativa, qualitativa e descritiva, conforme analisado e interpretado na literatura científica. O objetivo principal dessa pesquisa é atribuir maior grau de compreensão quanto a patologia da doença, esclarecendo os possíveis impactos na saúde de um indivíduo celíaco. Com base nisso, considera-se de suma importância o fornecimento de informações cientificamente sólidas ao público interessado sobre os fatores desencadeantes e consequências da doença celíaca. Esta revisão fornece uma visão abrangente da doença celíaca, principalmente quadro clínico e diagnóstico. A sintomatologia ampla é desencadeada pelo consumo de glúten, o qual inicia um processo inflamatório no organismo do portador com predisposição genética a desenvolver doença celíaca. As manifestações sistêmicas resultam de um processo autoimune e dificultam o diagnóstico precoce, prejudicando a adesão ao tratamento e, conseqüente piora do prognóstico. A confirmação do diagnóstico se dá por meio de dados clínicos e exames laboratoriais.

Palavras-chave: Glutens; Intolerância alimentar; Doença autoimune.

Abstract

Celiac disease is an autoimmune disease caused by the ingestion of gluten, a protein found in some cereals such as wheat and barley. Genetic and dietary aspects determine the degree of inflammation, resulting in important nutritional repercussions. Despite being underdiagnosed, its prevalence has increased in recent years due to greater knowledge and detection of the disease. The methodological approach of the research is qualitative and descriptive, as analyzed and interpreted in the scientific literature. The main objective of this research is to provide a greater degree of understanding regarding the pathology of the disease, clarifying the possible impacts on the health of a celiac individual. Based on this, it is considered of paramount importance to provide scientifically sound information to the interested public about the triggers and consequences of celiac disease. This review provides a comprehensive overview of celiac disease, particularly the clinical picture and diagnosis. The broad symptomatology is triggered by the consumption of gluten, which initiates an inflammatory process in the body of the carrier with a genetic predisposition to develop celiac disease. Systemic manifestations result from an autoimmune process and make early diagnosis difficult, impairing treatment adherence and, consequently, worsening prognosis. The diagnosis is confirmed through clinical data and laboratory tests.

Keywords: Glutens; Food intolerance; Autoimmune disease.

Resumen

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune provocada por la ingestión de gluten, una proteína que se encuentra en algunos cereales como el trigo y la cebada. Los aspectos genéticos y dietéticos determinan el grado de

inflamación, lo que tiene importantes repercusiones nutricionales. A pesar de ser infradiagnosticada, su prevalencia ha aumentado en los últimos años debido al mayor conocimiento y detección de la enfermedad. El enfoque metodológico de la investigación es cualitativo y descriptivo, tal como se analiza e interpreta en la literatura científica. El principal objetivo de esta investigación es aportar un mayor grado de comprensión respecto a la patología de la enfermedad, esclareciendo los posibles impactos en la salud de un individuo celíaco. En base a esto, se considera de suma importancia brindar información científicamente sólida al público interesado sobre los factores desencadenantes y las consecuencias de la enfermedad celíaca. Esta revisión proporciona una visión general completa de la enfermedad celíaca, en particular el cuadro clínico y el diagnóstico. La amplia sintomatología se desencadena por el consumo de gluten, que inicia un proceso inflamatorio en el organismo del portador con predisposición genética a desarrollar la enfermedad celíaca. Las manifestaciones sistémicas resultan de un proceso autoinmune y dificultan el diagnóstico precoz, dificultando la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, empeorando el pronóstico. El diagnóstico se confirma a través de datos clínicos y pruebas de laboratorio.

Palabras clave: Glútenes; Intolerancia Alimentaria; Enfermedad autoinmune.

1. Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune e está relacionada a uma resposta imunológica ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos, os quais possuem haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (Pratesi et al., 2018). Segundo Singh et al. (2018), houve um aumento da prevalência global em até cinco vezes nas últimas quatro décadas, onde as maiores taxas foram observadas na Europa e Oceania (0,8%) e a menor na América do Sul (0,4%). Os fatores genéticos, ambientais e dietéticos determinam o prognóstico da doença, cujo espectro clínico de apresentação e tratamento é amplo (Lebwhol et al., 2018).

O quadro clínico da DC advém da enteropatia inflamatória mediada por linfócitos T, com conseqüentes manifestações gastrointestinais e extraintestinais (Ashton et al., 2020). Os sintomas secundários à lesão na mucosa do intestino delgado causam déficits nutricionais e perda de peso. Entre os sintomas gastrointestinais descritos por Rubin e Crowe (2020) estão: diarreia, flatulência, dispepsia e azia. Enquanto que a neuropatia axonal e ataxia cerebelar fazem parte da sintomatologia extraintestinal mais comum associada à DC.

Testes sorológicos que detectam anticorpos antitransglutaminase tecidual (tTG), antiendomísio e anti gliadina desamidada (DGP) são utilizados para o diagnóstico. Em casos de sorologia celíaca positiva realiza-se endoscopia, a fim de obter amostras de biópsia duodenal que conferem achados histológicos característicos da DC, como a inflamação da mucosa intestinal e variados graus de atrofia das vilosidades (Penny et al., 2020).

O tratamento é baseado na dieta sem glúten, a qual apresenta diversos desafios para o celíaco, sendo que a não adesão ao tratamento está associada a doenças cardiovasculares e aumento do risco de malignidades (Kaukinen, 2020). De acordo com Rubin e Crowe (2020), é possível que a inflamação sistêmica persista, mesmo com a doença devidamente tratada, o que corrobora para o surgimento de complicações, como osteoporose, linfoma de células T e dermatite herpetiforme.

Em consideração ao exposto, entende-se que a doença celíaca tem prevalecido na população e, dadas suas repercussões à qualidade de vida e saúde dos indivíduos, é necessário um estudo sobre as características da doença e seus meios diagnósticos, visando o auxílio na investigação da doença frente a um quadro indicativo.

Este trabalho tem como objetivo, portanto, a revisão bibliográfica narrativa da doença, com enfoque nos seus sintomas e critérios diagnósticos. Será estruturado por meio de uma revisão da doença celíaca, com a descrição de seus sintomas e a repercussão do consumo do glúten no sistema imunológico do portador, para então discorrer sobre os critérios e meios diagnósticos, os quais abrirão a discussão sobre as repercussões que este diagnóstico tem na vida dos indivíduos que o carregam.

2. Metodologia

Este trabalho foi realizado a partir de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo e descritivo, a partir do

entendimento de que uma revisão narrativa é procedimento de estudo científico menos rigoroso na seleção de suas fontes, o qual possui a preocupação de fornecer sínteses narrativas, que compilam diferentes conteúdos e apresentam ao leitor determinado tema (Batista & Kumada, 2021).

Os trabalhos utilizados foram escolhidos a partir dos descritores “glúten” AND “doença celíaca” AND “diagnóstico”, os quais foram buscados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e LiLacs. A partir da busca, os critérios de inclusão foram: (1) artigos que tratem da doença celíaca, sua etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico; (2) artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022; (3) artigos disponíveis nos idiomas inglês, português e espanhol; (4) artigos disponíveis de forma gratuita e completa. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos que abordam unicamente sobre o tratamento da doença celíaca; (2) artigos não disponíveis de forma gratuita e (3) artigos que não tratam unicamente sobre a doença celíaca, mas que abordem outras doenças como tema principal.

Esta busca de artigos e aplicação inicial dos critérios foi realizada de forma independente entre os autores, com posterior reunião para o estudo e comparação dos resultados de cada um, o total inicial de artigos elencados foi de 300. A partir disso, os artigos foram lidos por todos os participantes e avaliados a partir da Análise de Conteúdo, na qual os pesquisadores realizaram uma leitura flutuante, analisando os artigos a partir dos objetivos e hipóteses levantadas, organizando o tema para a preparação do material como um todo (Sousa & Santos, 2020).

O resultado da análise foi de 20 artigos finais, os quais claramente atendiam aos objetivos e hipóteses levantadas pelos autores. Assim, estes artigos restantes foram estudados novamente, sintetizados e serão a base da discussão que se segue.

3. Resultados e Discussão

Os artigos finais que compõem o resultado deste trabalho estão apresentados abaixo, no Quadro 1:

Quadro 1 - Artigos resultantes da pesquisa.

Muniz, Isdepanian & Fagundes Neto	2016
Lebwohl, Sanders & Green	2017
Leonard, Sapone, Catassi & Fasano	2017
Kowalski, Mulak, Jasińska & Paradowski	2017
Sansotta, Amirikian, Guandalini & Jericho	2018
Singh et al.	2018
Pratesi et al.	2018
Hujoel, Reilly & Rubio-Tapia	2019
Ensari & Marsh	2019
Cichewicz et al.	2019
Caio, Volta, Sapone, Leffler, Giorgio, Catassi & Fasano	2019
Ludvigsson & Murray	2019
Malamut, Cording & Cerf-Bensussan	2019
Zafeiropoulou et al.	2020
Villanueva et al.	2020

Penny, Raju & Sanders	2020
Rubin & Crowe	2020
Kaukinen	2020
Arámburo-Gálvez et al.	2020
Dunne, Byrne, Chirdo & Feighery	2020

Fonte: Autores.

O Quadro 1 apresenta os artigos resultantes da pesquisa e análise de conteúdo realizada pelos pesquisadores deste trabalho. Estão organizados em ordem crescente do seu ano de publicação, e identificados a partir do nome de seus autores, sendo que os trabalhos com mais de cinco autores, estão identificados a partir da expressão em latim “*et al*”. Em seguida, será iniciada a discussão dos tópicos do trabalho acerca da doença celíaca, tendo como base estes estudos apresentados no quadro acima.

3.1 Conceituação da doença

A doença celíaca (DC) é definida como uma enteropatia causada por uma reação autoimune à ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. O glúten é composto por gliadinas e gluteninas, as quais são proteínas complexas que não são completamente digeridas por enzimas intestinais. O produto final dessa digestão parcial pode desencadear respostas imunes que se assemelham às reações provocadas pela exposição a patógenos gastrointestinais (Leonard et al.,).

A epidemiologia da doença celíaca vem mudando desde a apresentação inicial. De acordo com Singh et al (2018), a prevalência celíaca varia com sexo, idade e localização. Apesar de inicialmente ser relatada como uma doença predominantemente de origem caucasiana, nota-se uma incidência em várias partes do mundo devido ao crescente reconhecimento da doença celíaca. Estima-se uma prevalência global de 1,4%, sendo mais comum em mulheres (Ashton et al., 2020).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença celíaca podem estar presentes muito antes do diagnóstico. De acordo com Ludvigsson e Murray (2019), muitos deles não apresentam evidências comprovando sua verdadeira influência, tal como a idade na introdução do glúten, a quantidade de consumo de glúten ou padrões alimentares infantis. Quanto aos demais desencadeantes associados à doença, podem ser citados fatores relacionados à gravidez e ao parto. Estudos mostram que a suplementação materna de ferro pode aumentar em 33% o risco de desenvolver doença celíaca. A relação dessa condição com a pequena idade gestacional em recém-nascidos parece ser incerta até o momento. Além disso, infecções virais e alterações no microbioma intestinal podem estar envolvidos na patogênese da doença celíaca (Ludvigsson & Murray, 2019).

A predisposição genética para doença celíaca se dá por meio dos genes do antígeno leucocitário humano classe 2 (HLA) que estão localizados no braço curto do cromossomo 6. A presença de marcadores genéticos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 possuem alta sensibilidade ao processo inflamatório causado pela ingestão de glúten. Em um estudo realizado no Brasil, no estado de São Paulo, determinou a distribuição de HLA-DQ2 e DQ8 na população geral entre os doadores de sangue. Estima-se que 49,1% do grupo estudado possuem fatores genéticos para desenvolver doença celíaca, devido a presença dos alelos altamente sensíveis já citados. Dessa forma, foi possível observar uma alta prevalência de marcadores para doença celíaca entre os participantes da pesquisa, sendo essa prevalência semelhante à descrita na Europa (Muniz et al., 2016).

Esse processo inflamatório afeta principalmente a mucosa do intestino delgado, sendo as manifestações deste órgão as mais comuns. No entanto, a apresentação clínica varia por se tratar de uma doença sistêmica, usualmente afetando os sistemas

digestivo, endócrino, dermatológico, neurológico e reprodutivo (Rubin & Crowe, 2020). A DC clássica refere-se a sinais e sintomas de má absorção, e podem ser observados falha de crescimento e perda de peso. Pacientes com DC não clássica apresentam manifestações atípicas, estas incluem osteoporose, ataxia, neuropatia, dermatite herpetiforme (Cichewicz et al., 2019).

Há alguns distúrbios relacionados a intolerância ao glúten que não são considerados doença celíaca e apresentam sintomatologia similar, como por exemplo alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten não celíaco. Segundo Leonard et al. (2017), o que difere entre a doença celíaca e a sensibilidade ao glúten não celíaco é o acompanhamento que pacientes celíacos devem ter quanto adesão à dieta sem glúten, devido ao surgimento de possíveis comorbidades, além de deficiências nutricionais.

Embora os distúrbios relacionados ao glúten (DRG) ainda sejam subdiagnosticados, o Brasil possui a maior prevalência de adeptos a uma alimentação livre de glúten entre os países latino-americanos. Isso se dá principalmente quando há um propósito de controle de peso, mesmo não havendo evidências científicas que comprovem os verdadeiros benefícios para saúde da adesão à dieta sem glúten na ausência de DRG (Arámburo-Gálvez et al. 2020).

3.2 Fisiopatologia

Em termos de fisiopatologia, a doença celíaca é uma doença de resposta autoimune, que se desenvolve principalmente devido ao glúten - terminologia que representa as proteínas de estoque de prolamina e glutamina, advindas de cereais, como o trigo e cevada (Lebwohl et al., 2018). Caio et al. (2019), pontuam que, por haver uma epidemia da doença celíaca, há teorias de que a higiene excessiva e baixa exposição a microorganismos também podem auxiliar na etiologia e fisiopatologia da doença.

De qualquer forma, as proteínas ingeridas não são completamente digeridas tanto pelas enzimas e microvilosidades intestinais quanto pelas enzimas pancreáticas, o que resulta em uma mistura de peptídeos que têm o potencial de desencadear respostas do hospedeiro - como o aumento da permeabilidade intestinal e respostas imunes inatas e adaptativas (Leonard et al., 2017).

Para ocorrer tal resposta patológica do organismo, é entendido que deve haver a susceptibilidade genética, a qual é amplamente discutida e bem definida por meio de estudos com gêmeos idênticos, os quais demonstram alta concordância (Lebwohl et al., 2018). A relação genética apresenta diferentes *loci* relacionados com a doença, o mais importante descrito é o CELIAC 1, que está localizado no braço curto do cromossomo 6, região na qual estão localizados os genes para os antígenos de histocompatibilidade, os HLA (Muniz et al., 2016).

De acordo com Lebwohl et al. (2018), quase 100% dos pacientes com a doença celíaca apresentam variantes específicas dos genes HLA classe II: HLA-DQA1 e HLA-DQB1, os quais, juntos, codificam duas cadeias - alfa e beta - dos heterodímeros associados com a doença, as proteínas DQ2 e DQ8, expressas na superfície das células apresentadoras de antígenos. Importante destacar que os indivíduos podem apresentar diferentes variações destes genes, podendo ser enquadrados como HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, e até mesmo “meio HLA-DQ2”, o qual tem apenas uma parte da decodificação mutante da proteína DQ2 (Lebwohl et al., 2018).

Assim, entende-se que há alta correlação genética na doença, fato que contribui para a predisposição ao desenvolvimento da doença, pois esta se desenvolve quando ocorre a exposição ao glúten. Assim, conforme já exposto, ao entrar em contato com as proteínas prolamina e glutamina, o corpo do indivíduo geneticamente suscetível inicia uma resposta autoimune.

A resposta se dá quando os peptídeos atravessam a lâmina própria do intestino delgado por meio de vias trans e paracelulares. Ocorre, então, a resposta imune nos indivíduos afetados, a qual é dependente da desaminação das moléculas de gliadina pela enzima tecidual transglutaminase (Lebwohl et al., 2018). Este processo ocorre em todos os indivíduos ao ingerir o

glúten, porém, em um sistema imunológico propenso a reconhecer o glúten como patógeno, estes eventos levam a um processo inflamatório (Leonard et al., 2017).

A desaminação promove a imunogenicidade da gliadina, o que facilita sua ligação com moléculas como HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em células apresentadoras de antígenos, para então, serem apresentadas a células TCD4+ (Lebwohl et al., 2018). A resposta inata também configura um importante papel na patogênese na iniciação da doença celíaca e, possivelmente, na sensibilidade ao glúten não celíaca. Participam, por exemplo, a interleucina 15 e o TNF-alfa, o qual age polarizando as células dendríticas e a função de linfócitos intraepiteliais (Leonard et al., 2017).

A atividade linfocitária e também de células B na resposta imune é importante, no estudo de Dunne, Byrne, Chirido e Feighery (2020), os autores citam achados histopatológicos em mucosas intestinais em que havia alta secreção de IgA, além de IgG e IgM. Além disso, anticorpos para a gliadina podem ser detectados, de acordo com os autores, nas secreções intestinais e na circulação sanguínea de indivíduos celíacos.

Na doença celíaca estabelecida, a resposta imunológica adaptativa específica decorre da resposta do sistema complemento II - HLA-DQ2/8 - o qual apresenta, na lâmina própria, o glúten para linfócitos TCD4+, os quais, por sua vez, induzem uma ativação e proliferação, fazendo emergir um estado pró inflamatório, com citocinas, metaloproteases e o fator de crescimento de queratinócitos (Leonard et al., 2017). As respostas histológicas a esse processo são representadas por uma hiperplasia das células da cripta, além de diminuir as vilosidades intestinais, processo que resulta da morte celular epitelial, induzida pelos linfócitos intraepiteliais (Leonard et al., 2017).

Em adição, Zafeiropoulou et al. (2020) afirmam que há semelhanças entre as alterações patológicas entre doenças não comunicáveis a doença celíaca, como a doença inflamatória intestinal. Isso, de acordo com os autores, pode ser atribuído à disbiose e a estruturas e funções das bactérias da flora intestinal presente nestas doenças, o que caracterizaria uma parte da patologia nestes quadros clínicos.

A patogênese da doença celíaca, portanto, traduz-se em danos teciduais induzidos por alta resposta inata e adaptativa autoimune. Há um desbalanço, em indivíduos suscetíveis geneticamente, que promove danos teciduais com baixa reparação, resultando em um processo contínuo de destruição das vilosidades intestinais, hiperplasia de células criptais e enriquecimento de um estado inflamatório, diminuindo a atividade homeostática intestinal e consequentemente, do organismo.

3.3 Quadro Clínico

O surgimento da doença celíaca em um indivíduo era creditado ao momento da introdução do glúten em sua dieta, porém, ao avançar tecnológico da medicina, passou a ser entendido que a doença é sistêmica e autoimune, podendo surgir em qualquer idade e a qualquer momento (Leonard et al., 2017). No trabalho de Villanueva et al (2020), as idades de diagnóstico foram, em 50%, realizadas em crianças abaixo de 5 anos. Ficando a outra porcentagem dividida nas demais idades, os autores ainda citam que outros estudos demonstram um aumento do diagnóstico em pessoas mais velhas.

As manifestações incluem as gastrointestinais e extra intestinais, podendo haver apresentação de forma única ou combinada (Leonard et al., 2017). Assim, a doença celíaca pode afetar múltiplos sistemas do organismo, apresentando manifestações multiformes (Rubin & Crowe, 2020). Os sintomas clássicos da doença incluem diarreia, mal nutrição e falha de crescimento, enquanto que pequena proporção de pacientes apresentam um quadro subclínico ou assintomático (Cichewicz et al., 2019).

A partir disso, a doença celíaca pode ser dividida na sua apresentação clássica, quando há o sintoma de mal absorção, e não clássica quando este não é observado (Hujoel, Reilly & Rubio-Tapia, 2018). Os demais sintomas, presentes na forma não clássica da doença, são generalizados e geralmente pouco específicos, como quadros de anemia por deficiência de ferro, estufamento, constipação, fadiga crônica, cefaléia e osteoporose, conforme apresentam em seu estudo Lebwohl et al. (2018).

Por outro lado, Malamut et al., (2019) afirmam que a sintomatologia clássica tem se tornado obsoleta, dando lugar para as manifestações mais secundárias, como as já citadas anemia e osteoporose.

Leonard et al (2017) pontuam que as manifestações intestinais são mais comuns na faixa pediátrica, em crianças menores de 3 anos, as quais exibem quadros de diarreia, hiporexia, distensão abdominal e crescimento prejudicado. Ainda de acordo com os autores, crianças mais velhas e adultos tendem a manifestar majoritariamente quadros de inchaço, constipação, perda de peso e dor abdominal (Sansotta et al., 2018).

Existem, ainda, diferenças entre os sexos. Hujoel et al. (2018) discorrem que as mulheres tendem a ser diagnosticadas em uma idade mais jovem, apresentando mais quadros de constipação, inchaço e anemia ferropriva, além disso, em diagnósticos em idade mais avançada, as mulheres tendem a apresentar maior índice de doenças autoimunes relacionadas. Os homens, por outro lado, são diagnosticados quando mais idosos, especialmente por quadros de anemia ferropriva e deficiência de nutrientes.

O espectro de manifestações extra intestinais é variado. A etiologia é atribuída à combinação de inflamação crônica, deficiência nutricional e a uma possível disseminação da resposta imune adaptativa da mucosa intestinal para outros tecidos do organismo (Leonard et al., 2017). Estas manifestações estão presentes em cerca de metade dos indivíduos com a doença celíaca, sendo consideradas, em alguns estudos, como mais frequentes que as manifestações gastrointestinais (Hujoel et al., 2018).

Estas manifestações incluem a osteoporose, a já citada anemia (majoritariamente ferropriva), hepatite celíaca e abortos recorrentes (Hujoel et al., 2018). Na faixa pediátrica, a baixa estatura, crescimento prejudicado e puberdade tardia são mais comuns, além disso, condições dermatológicas, como urticária, psoríase e pele seca são mais frequentes em pacientes com a doença celíaca (Leonard et al., 2017).

Outro fator já bem estabelecido em relação às consequências sistêmicas da doença celíaca é o maior risco de mortalidade. Kaukinen (2020) demonstra em seu trabalho que há um risco de mortalidade aumentado nos indivíduos com a doença celíaca comparada a grupos controles, em estudos. Este risco está muito relacionado com a chance de malignidade e com repercussões cardiovasculares e respiratórias, dada a maior inflamação no organismo que a doença provoca. A autora ainda cita achados de alterações neuropsicológicas em pacientes celíacos, porém, sem comprovações concretas.

Em seu estudo, Hujoel et al. (2018) tabelaram diferentes manifestações extra intestinais e sua fisiopatologia dentro do espectro da doença celíaca. São descritas, na tabela, diferentes consequências sistêmicas da doença, como a neuropatia periférica, cefaléia, pancreatite aguda e anemia. Todas estão intimamente relacionadas com as carências nutricionais consequentes da doença, ou diretamente com a inflamação generalizada causadas pelas respostas imunológicas do organismo.

Em suma, a doença celíaca possui diversas formas de manifestação, tornando o quadro clínico rico. De forma geral, a prevalência das apresentações provém de consequências nutricionais, especialmente a anemia e deficiência nutricional. Além disso, é importante a atenção aos sintomas gastrointestinais mais inespecíficos, como a constipação e distensão abdominal. A anamnese deve ser direcionada para a investigação de problemas crônicos de anemia, assim como sinais e sintomas que possam indicar um quadro inflamatório crônico no paciente.

3.4 Diagnóstico

O avanço no reconhecimento das manifestações clínicas corrobora para o maior rastreio em pacientes suscetíveis ao desenvolvimento da doença, permitindo investigações subsequentes. De acordo com Hujoel et al. (2018), as diretrizes atuais para o diagnóstico de doença celíaca são fundamentadas na triagem de populações consideradas de alto risco devido à apresentação típica da doença ou histórico familiar associado.

Pacientes com quadro sugestivo de doença celíaca e aqueles que apresentam sintomas gastrointestinais crônicos são submetidos a investigação. Hujoel et al. (2018) apontaram em seu trabalho que há controvérsias em relação ao rastreamento de pacientes assintomáticos por falta de evidências científicas que comprovem tal ato, porém, em estudos mais recentes, há a indicação de investigação de pacientes assintomáticos em determinadas situações. Os indivíduos que apresentam outras doenças crônicas, como o diabetes do tipo 1, doenças autoimunes, mulheres com infertilidade inexplicada e pacientes com parentes de primeiro grau que são celíacos, possuem a indicação de realização do teste para rastreamento da doença celíaca (Ashton et al., 2020), ainda que assintomáticos.

Uma opção de teste inicial, o qual pode ser feito na atenção primária, é o rastreamento e avaliação das consequências nutricionais da doença celíaca não tratada, ponto que também pode auxiliar na investigação de casos crônicos de deficiências nutricionais não explicadas. Tais testes incluem o hemograma completo, perfil de função renal, testes da função hepática como gama-gt, transaminases e bilirrubinas, o perfil do ferro no organismo, vitamina D, vitamina B12 e ensaios de folato (Ashton et al., 2020).

O teste sorológico mais utilizado é o de transglutaminase (TTG) IgA tecidual, o qual possui especificidade de 98% e sensibilidade de 92,8%, sendo considerado teste de triagem de primeira linha (Lebwohl et al., 2018). Além disso, pode ser utilizado o teste de anticorpos IgA anti-endomisial, o qual é o mais específico (Kowalski et al., 2017).

Segundo Penny et al. (2020), existem inúmeras isoformas de tTG e são expressas em locais diferentes do corpo: tTG tipo 2 é considerado o autoantígeno primário da doença celíaca e está presente no intestino; tTG tipo 3 está localizado na pele e é associado à dermatite herpetiforme; já o tTG tipo 6 está associado a ataxia do glúten pois está presente no SNC. A dosagem é feita pelos níveis de IgA tTG e de IgA total, sendo possível avaliar deficiência de IgA, e deve ser realizada em pacientes com dieta contendo glúten para evitar testes falso-negativos.

Em seu artigo, Ashton et al. (2020) apontam que pacientes com níveis normais de IgA, mas que apresentam resultados limítrofes positivos para tTG IgA, considera-se a realização do teste de anticorpos endomisiais (EMA), pois possuem uma especificidade maior e sensibilidade inferior do que tTG IgA. O mesmo estudo expõe que em casos de teste tTG IgA negativo, porém com suspeita clínica de enteropatia, também se encaixa nas indicações para uma avaliação secundária a fim de confirmar o diagnóstico.

O teste EMA avalia a presença de anticorpos IgA contra o endomísio, o tecido conjuntivo de revestimento das fibras musculares. Possui alta sensibilidade (maior que 86%) e uma especificidade de aproximadamente 100% em adultos, por esse motivo é considerado um método útil para confirmar diagnóstico, apesar de sua interpretação subjetiva devido à variabilidade interobservador (Penny et al., 2020).

Segundo Hujoel et al. (2019), o anticorpo EMA-IgA pode ser utilizado em aqueles com condições autoimunes, como diabetes tipo 1, devido a não especificidade do tTG-IgA nesses casos. Pacientes com menos de 2 anos de idade, também é indicado o teste de anticorpos DGP (gliadina desaminada), além do tTG-IgA. Embora há divergências quanto a sensibilidade dos anticorpos DGP-IgG e DGP-IgA em relação ao tTG-IgA e sua relevância para o diagnóstico sorológico da doença celíaca. Penny et al. (2020) destacam que o teste de IgA-DGP não possui importância significativa na investigação, contudo o teste de IgG-DGP é pertinente tendo em vista sua maior especificidade (mais de 98%).

A dosagem de tTG IgG, anticorpo EMA (IgG) DGP-IgG é realizada em casos onde há deficiência de IgA total, a qual trata-se de uma condição benigna que pode estar associada à doença celíaca. Estima-se que cerca de 2,6% dos celíacos possuem essa deficiência (Ashton et al., 2020). Normalmente esse nível mais baixo de IgA é encontrado em crianças e tendem a aumentar com a idade, com níveis considerados normais aos 6 a 7 anos de idade (Ashton et al., 2020).

Em adultos, é imprescindível a realização da endoscopia digestiva alta e da biópsia duodenal quando supõe que o paciente tem doença celíaca após concluir triagem com testes sorológicos (Hujoel et al., 2018). Assim, a biópsia acaba sendo mandatória para o diagnóstico da doença celíaca, juntamente aos outros parâmetros já citados (Ensari & Marsh, 2019).

De acordo com Lebowhl et al. (2018), para confirmar o diagnóstico está indicado prosseguir com um exame mais invasivo dentro de 14 dias após o desafio do glúten. Esse deságio consiste em ingestão de glúten adequada para acarretar em alterações sorológicas e histológicas – cerca de 3g de glúten por dia durante 2 semanas ou 10g por dia durante 18 dias. Caso o indivíduo apresenta testes de doença celíaca soronegativa que foi realizada após 28 dias de um desafio de glúten, a probabilidade de ser um paciente celíaco é baixa, descartando o diagnóstico.

Durante a endoscopia é possível observar padrão em mosaico, fissuras e perda de pregas no duodeno descendente, sendo consideradas alterações sugestivas de doença celíaca. Porém se ausentes, não deve descartar o diagnóstico, pois são achados pouco sensíveis, sendo necessário seguir a investigação com biópsia (Hujoel et al., 2018). Essas anormalidades citadas também podem estar presentes em outras condições, como doença de Crohn, giardíase e duodenite péptica, devendo ser analisadas cuidadosamente para excluir possíveis diagnósticos diferenciais (Lebowhl et al., 2018).

A amostra da biópsia duodenal permite interpretação histopatológica da mucosa do intestino delgado que indica anormalidades associadas à doença celíaca, como atrofia das vilosidades duodenais, hipertrofia das criptas e aumento de linfócitos intraepiteliais que são, na sua grande maioria, células T CD8 (Hujoel et al., 2018).

Estudos mostram ser necessário duas biópsias do bulbo duodenal, situado na porção inicial do duodeno, e no mínimo quatro amostras de biópsia da segunda parte duodenal que são enviados em frascos separados para análise histopatológica (Rubin & Crowe, 2020). Além disso, a indicação para realização desse exame é através da chamada técnica de biópsia de mordida única, devido a sua maior precisão ao medir a relação cripta-vilosidade (Lebowhl et al., 2018). Conforme foi elucidado em estudo de Hujoel et al. (2018), essa relação pode ser descrita como a razão entre a altura das vilosidades e a profundidade da cripta, demonstrando valores decrescentes que indicam maior anormalidade histológica.

Para pacientes pediátricos, a recomendação é evitar o exame de biópsia para confirmação do diagnóstico em crianças sintomáticas que apresentam níveis de tTG dez vezes maiores que o limite superior, preencha de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e EMA positivo (Lebowhl et al., 2018).

A genotipagem do HLA é um teste que identifica haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 expressos na superfície das células. A presença desses genes está associada à doença celíaca, no entanto, a indicação desse exame para rastreamento é controversa por ser altamente inespecífico (Rubin & Crowe, 2020). O teste de HLA é utilizado quando há dúvida no diagnóstico ou em pacientes que se recusam a endoscopia e o teste de glúten, sendo irrelevante para confirmar patologia (Ashton et al., 2020). Segundo Lebowhl et al. (2018), a ausência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 quase sempre exclui a doença celíaca - com um valor preditivo negativo maior que 99%. Dado essa importância, o teste também pode ser favorável para exclusão da doença, principalmente em grupos de alto risco como, por exemplo, familiares de pacientes com doença celíaca.

Nos casos onde é possível observar alterações histopatológicas na amostra da biópsia duodenal e a sorologia é negativa, refere-se a doença celíaca soronegativa ou pode ser causa de uma doença alternativa, sendo necessária a investigação de diagnósticos diferenciais com tipagem HLA permissiva - presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 - e uma resposta a uma dieta sem glúten (Hujoel et al., 2018). Pesquisas revelam que a doença celíaca soronegativa representa uma forma crônica mais grave de doença celíaca. Conforme apresentado em estudo de Lebowhl et al. (2018), a sorologia negativa e biópsia anormal podem ser resultado de imunorregulação prejudicada. Uso de imunossupressores, infecções, enteropatia autoimune, doença de Crohn são algumas condições que podem levar à atrofia das vilosidades duodenais.

4. Conclusão

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou uma análise da doença celíaca, com ênfase no quadro clínico e diagnóstico. Tornou possível a compreensão de forma abrangente da fisiopatologia da doença que envolve o sistema imunológico e fatores genéticos, assim como a influência da ingestão do glúten na resposta patológica. Dessa forma, o estudo pode auxiliar em um melhor conhecimento da doença celíaca, esclarecendo sobre repercussões nutricionais e impacto na qualidade de vida do paciente.

Diante do exposto nesse artigo, é possível concluir que o espectro clínico típico e atípico da doença pode ser explicado por uma resposta imunológica indevida ou por carências nutricionais causadas pela patogenia. Evidenciou-se também o que a literatura aponta, que os sintomas alteram muito conforme a idade, sexo e local de manifestação. Além disso, a pesquisa esclarece quanto ao acometimento extraintestinal desencadeado pela resposta inflamatória ao glúten, considerado frequente nos portadores da doença celíaca. Portanto, caracteriza-se por ser uma doença sistêmica, comprometendo o perfil de impacto da doença.

Em relação à fisiopatologia, uma possível combinação de fatores genéticos e estímulos imunológicos podem deflagrar o início da doença celíaca, sem deixar de dar ênfase as condições dietéticas, as quais determinam o prognóstico da doença.

Em frente à um quadro clínico amplo, há a necessidade de detecção precoce por meio de investigação em pacientes com alto risco de desenvolver doença celíaca, a fim de iniciar o tratamento efetivo e com grande chance de controle das manifestações. A pesquisa indica que o aumento da prevalência da doença celíaca coincide com aumento do diagnóstico, cujo resultado não depende de apenas um exame, mas sim, da associação dos dados clínicos com os laboratoriais. Para confirmação, utiliza-se exames com alta especificidade e sensibilidade, tal qual o teste sorológico de transglutaminase IgA tecidual e teste de anticorpos endomisiais (EMA).

Em casos de sorologia positiva, é admissível a realização da endoscopia digestiva alta como prova fundamental. Nesse estágio, deve-se atentar aos diagnósticos diferenciais – doença de Crohn, duodenite péptica- por se tratar de um exame pouco sensível. Para validação do diagnóstico, a pesquisa destaca a biopsia duodenal, a qual analisa alterações histopatológicas associadas a doença celíaca em adultos, não sendo indicada para crianças. Para melhor desempenho diagnóstico, deve-se atentar aos fatores que alteram a veracidade do resultado. Pacientes com deficiência do IgA total podem apresentar resultados falso-negativos em testes sorológicos baseados em IgA, por esse motivo pode ser solicitado dosagem de IgG (Ttg-IgG, EMA-IgG). Ademais, a restrição da ingestão de glúten também pode interferir na investigação diagnóstica por ser capaz de camuflar as anormalidades provocadas pela patogenia da doença celíaca.

O diagnóstico tardio corrobora para o surgimento de complicações relacionadas a doenças cardiovasculares e cânceres fora do trato gastrointestinal, o que demonstra a gravidade da doença a longo prazo e influência na sua alta morbimortalidade. Neste contexto, esse estudo visa contribuir para o meio científico e, conseqüentemente, para a sociedade em geral, por esclarecer sobre a fisiopatologia de uma doença relativamente conhecida, porém sem muito conhecimento científico agregado. Sabe-se muito sobre alimentação isenta de glúten, principalmente quando o propósito não é o tratamento da doença celíaca. No entanto, poucos têm a dimensão das repercussões nutricionais e comportamentais de um indivíduo que de fato precisa de uma dieta sem glúten.

Dessa forma, o artigo faz-se importante por descrever o impacto da doença celíaca na saúde dos pacientes acometidos, por meio de uma revisão da literatura científica, além de apontar características clínicas e suas formas de diagnóstico. Por consequência, auxilia no reconhecimento precoce da doença, contribuindo para o melhor controle da patologia e promovendo qualidade de vida ao paciente.

Diante das conclusões realizadas, os trabalhos futuros sobre o tema se beneficiarão de estudos acerca da acurácia diagnóstica, especialmente em diagnósticos precoces. Além disso, um aprofundamento interessante é o tratamento da doença, o

qual possui um campo de intervenção grande e interdisciplinar entre a medicina e a nutrição, demandando estudos aprofundados acerca do tema.

Referências

- Arámburo-Gálvez, J. G., Beltrán-Cárdenas, C. E., André, T. G., Gomes, I. C., Macêdo-Callou, M. A., Braga-Rocha, É. M. & Vergara-Jiménez, M. J. (2020). Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: a survey study conducted in Brazil. *Medicina*, 56(4), 163. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56040163>.
- Ashton, J. J., Smith, R., Smith, T., & Beattie, R. M. (2020). Investigating coeliac disease in adults. *Bmj*, 2176. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2176>.
- Batista, L.S., & Kumada, K. M. O. (2021). Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Revista Brasileira de Iniciação Científica*. 8(021029), 1-17.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *Bmc Medicine*, 17(1), 1-20. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
- Cichewicz, A. B., Mearns, E. S., Taylor, A., Boulanger, T., Gerber, M., Leffler, D. A. & Lebwohl, B. (2019). Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Digestive Diseases And Sciences*, 64(8), 2095-2106. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>.
- Dunne, M. R., Byrne, G., Chirdo, F. G., & Feighery, C. (2020). Coeliac Disease Pathogenesis: the uncertainties of a well-known immune mediated disorder. *Frontiers In Immunology*, 11,1-14. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>.
- Ensari, A., & Marsh, M. N. (2019). Diagnosing celiac disease: a critical overview. *The Turkish Journal Of Gastroenterology*, 30(5), 389-397. <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2018.18635>.
- Hujoel, I. A., Reilly, N. R., & Rubio-Tapia, A. (2019). Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics Of North America*, 48(1), 19-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001>.
- Kaukinen, K. (2020). Updates on systemic consequences of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(2), 87-88. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00387-0>.
- Kowalski, K., Mulak, A., Jasińska, M., & Paradowski, L. (2017). Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances In Clinical And Experimental Medicine*, 26(4), 729-737. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/62452>.
- Lebwohl, B., Sanders, D., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *The Lancet*, 391(10115), 70-81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8).
- Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Jama*, 318(7), 647. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9730>.
- Ludvigsson, J. F., & Murray, J. A. (2019). Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics Of North America*, 48(1), 1-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>.
- Muniz, J. G., Sdepanian, V. L., & Fagundes Neto, U. (2016). Prevalence of genetic susceptibility for celiac disease in blood donors in São Paulo, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 53(4), 267-272. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032016000400011>.
- Malamut, G., Cording, S., & Cerf-Bensussan, N. (2019). Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Research*, 8(969). <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.18701.1>.
- Penny, H. A., Raju, S., & Sanders, D. (2020). Progress in the serology-based diagnosis and management of adult celiac disease. *Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology*, 14(3), 147-154. <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2020.1725472>.
- Pratesi, C., Häuser, W., Uenishi, R., Selleski, N., Nakano, E., Gandolfi, L. & Zandonadi, R. (2018). Quality of Life of Celiac Patients in Brazil: questionnaire translation, cultural adaptation and validation. *Nutrients*, 10(9), 1167. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091167>.
- Rubin, J. E., & Crowe, S. E. (2020). Celiac Disease. *Annals Of Internal Medicine*, 172(1), 1. <http://dx.doi.org/10.7326/aitc202001070>.
- Sansotta, N., Amirikian, K., Guandalini, S., & Jericho, H. (2018). Celiac Disease Symptom Resolution: effectiveness of the gluten-free diet. *Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 66(1), 48-52. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001634>.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H. & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 16(6), 823-836. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
- Sousa, J.R., & Santos, S. C. M. (2020). Análise do conteúdo em pesquisa qualitativa. *Revista Pesquisa e Debate em Educação*. 10(2), 1396-1416. <http://dx.doi.org/10.34019/2237-9444.2020.v10.31559>.
- Villanueva, M., Oyarzón, A., Leyton, B., González, M., Navarro, E., Canales, P. & Araya, M. (2020). Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients*, 12(1), 156. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010156>.
- Zafeiropoulou, K., Nichols, B., Mackinder, M., Biskou, O., Rizou, E., Karanikolou, A. & Duncan, H. (2020). Alterations in Intestinal Microbiota of Children With Celiac Disease at the Time of Diagnosis and on a Gluten-free Diet. *Gastroenterology*, 159(6), 2039-2051. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.007>.