

  
**ruep**

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
v. 14, n. 34, jan./mar. 2017  
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

**AMANDA APARECIDA VIANA PEREIRA**

*Discente do Curso de Farmácia, Faculdades  
Metropolitanas Unidas - FMU.*

**BIANCA SANTOS DA SILVA**

*Discente do Curso de Farmácia, Faculdades  
Metropolitanas Unidas - FMU.*

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Departamento de Imunologia - USP.  
Departamento de Farmacologia - UNIFESP.  
Mestre, Doutor em Imunologia - ICB - USP.  
Pós-doutorado, Farmacologia - UNIFESP.*

*Recebido em dezembro de 2016.*

*Aprovado em abril de 2017.*

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA CELÍACA

### RESUMO

**Introdução:** A Doença Celíaca é uma enteropatia crônica do intestino delgado causada pela ingestão de glúten presente em cereais como trigo, aveia, centeio, cevada e malte, causando atrofia das vilosidades intestinais e má absorção intestinal. O diagnóstico é realizado através de testes sorológicos e biópsia intestinal. **Método:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa no LILACS, MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico e tratamento precoce da Doença Celíaca, evitando a reativação ou agravamento da doença. **Conclusão:** O tratamento tem como base a dieta isenta de glúten que, seguida corretamente, normaliza a função e o aspecto da mucosa intestinal.

**Palavras-Chave:** Doença Celíaca. Enteropatia. Glúten. Gliadina. Doença Autoimune.

### PHYSIOPATHOLOGICAL ASPECTS OF CELIAC DISEASE

### ABSTRACT

**Introduction:** Celiac disease is a chronic small bowel enteropathy caused by the ingestion of gluten present in cereals such as wheat, oats, rye, barley and malt, causing atrophy of intestinal villi and intestinal malabsorption. The diagnosis is made through serological tests and intestinal biopsy. **Method:** The review was performed by bibliographic survey of databases obtained through research in LILACS, MEDLINE and PUBMED. **Results:** The literature review demonstrates the importance of early diagnosis and treatment of Celiac Disease, avoiding the reactivation or worsening of the disease. **Conclusion:** The treatment is based on a gluten-free diet that, correctly followed, normalizes the function and appearance of the intestinal mucosa.

**Keywords:** Celiac Disease. Enteropathy. Gluten. Gliadin. Autoimmune Disease.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071  
<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)  
Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

O glúten é uma fração proteica presente no trigo, aveia, centeio, cevada e malte (subproduto da cevada), cereais amplamente utilizados na produção de alimentos, medicamentos, bebidas industrializadas e cosméticos. O glúten pode ser fracionado em dois grupos, as gluteninas (insolúveis em etanol) e as prolaminas (solúveis em etanol). As prolaminas representam 50% da quantidade total do glúten e diferem de acordo com o cereal, sendo a gliadina no trigo, secalina no centeio, hordeína na cevada e avenina na aveia [1].

As prolaminas do trigo são proteína monoméricas classificadas em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\omega$ -gliadinas, de acordo com a sequência de aminoácidos na porção N-terminal [2, 3].

As gliadinas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\omega$  e seus fragmentos formados por digestão péptica podem levar ao surgimento da Doença Celíaca ou enteropatia sensível ao glúten, uma enteropatia crônica do intestino delgado de caráter autoimune, desencadeada pela ingestão de cereais que contêm glúten em indivíduos geneticamente predispostos. É caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, levando a atrofia das vilosidades intestinais e má absorção [4].

No trato gastrointestinal o glúten é digerido parcialmente pela pepsina, tripsina, elastase e quimiotripsina dando origem a aminoácidos e proteínas como a gliadina. A gliadina, ao atravessar o epitélio intestinal, sofre desaminação pela enzima transglutaminase tecidual, resultando em derivados peptídeos com resíduos de ácido glutâmico que possuem epitopos com carga elétrica negativa que vão se ligar a determinadas moléculas do HLA em pacientes geneticamente predispostos [5].

Esta suscetibilidade genética está associada aos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (CECILIO; BONATTO, 2015), e a Doença Celíaca pode estar acompanhada de outras doenças como Diabetes Mellitus tipo 1, Síndrome de Down, Dermatite herpetiforme, Deficiência seletiva de IgA e Tireoidite autoimune [6, 7, 8].

Anteriormente o diagnóstico da Doença Celíaca era confirmado em pacientes com manifestações clínicas típicas, como visto em crianças com síndrome má absorviva. O aparecimento de testes sorológicos de alta precisão, maior atenção dos médicos para manifestações atípicas e o atraso na introdução do trigo na alimentação infantil tem aumentado a taxa de prevalência da Doença Celíaca e o seu diagnóstico fora da faixa pediátrica [4]. O diagnóstico se baseia no exame clínico, marcadores sorológicos e análise histopatológica da mucosa do intestino delgado [9].

## PREVALÊNCIA

A Doença Celíaca possui prevalência mundial de 1%, com morbidade variável não específica e risco de desenvolvimento de osteoporose e câncer do trato gastrointestinal [10]. Familiares de primeiro grau possuem maior risco para desenvolver a doença, e a frequência é 10 a 20 vezes maior que a da população geral [11]. A prevalência da Doença Celíaca em parentes de primeiro grau varia de 2% a 20% com média de 8% a 12%, sendo igual a 70% em gêmeos monozigóticos [12].

A Doença Celíaca ocorre com maior frequência em países anglo-saxônicos e nórdicos. A prevalência da Doença Celíaca na população adulta varia entre 1/100 a 1/300 indivíduos na Europa e EUA [13, 14].

A Doença Celíaca no Brasil é subdiagnosticada pela falta de informação sobre a doença e dificuldade de acesso aos meios diagnósticos, reduzindo a possibilidade de tratamento e melhora clínica. No Brasil, estima-se que existam 300 mil portadores da doença, com maior incidência nas regiões Sul e Sudeste. O problema atinge pessoas de todas as idades, sendo mais comum em crianças de 6 meses a 5 anos de idade [15].

A Doença Celíaca é mais frequente em mulheres, numa proporção de 3 mulheres para cada homem, e atinge predominantemente indivíduos de cor branca, porém, devido à

miscigenação racial, também é observada em mulatos. No Brasil a Doença Celíaca geralmente se manifesta na infância, entre o primeiro e terceiro ano de vida, podendo surgir na adulta [13, 15].

## ETIOLOGIA

A Doença Celíaca ocorre em indivíduos portadores dos alelos HLA-DQA1 0501 e HLA-DQB1 0201, HLA-DR3 e HLA-DQ2 (DQA1\*0501 e DQB1\*0201) [16].

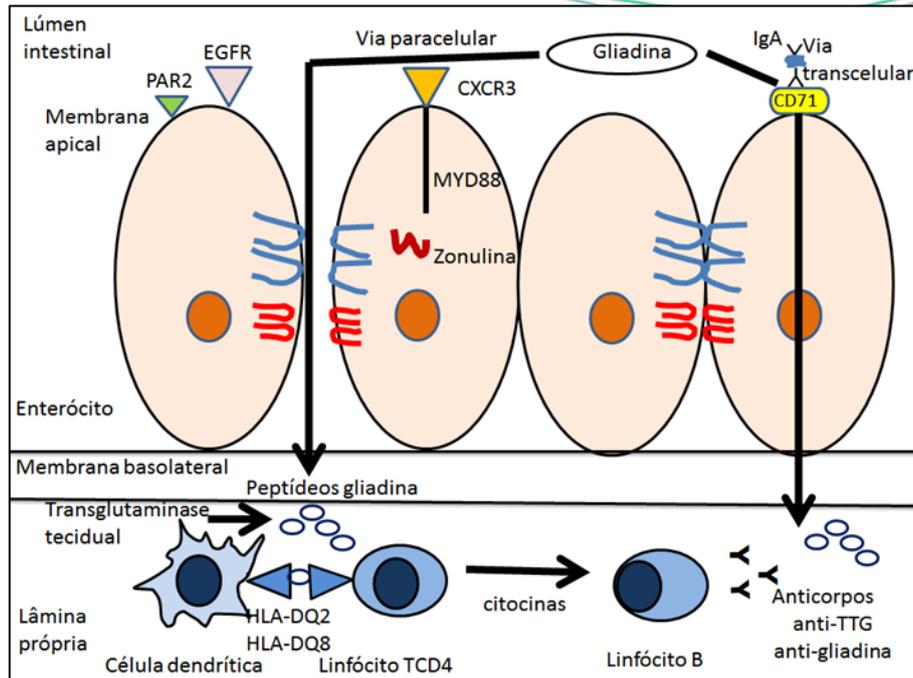
A maioria dos pacientes DR3 negativos com Doença Celíaca são DR5/DR7 heterozigotos. Os genes que codificam os HLA-DQA1\*0501 e DQB1\*0201 estão localizados em cis (no mesmo cromossomo) em indivíduos DR3, e em trans (em cromossomos opostos) em indivíduos heterozigotos DR5/DR7. A susceptibilidade primária na maioria dos pacientes (90%), é devida ao heterodímero DQ2 (A1\*0501 e B1\*0201), enquanto que 2% a 10% apresentam variantes do HLA-DR4 e -DQ8 (A1\*0301 e B1\*0302) [3, 12, 16].

No trato gastrointestinal o glúten é digerido parcialmente pela pepsina, tripsina, elastase e quimiotripsina dando origem a gliadina. A gliadina, ao atravessar o epitélio intestinal, sofre desaminação pela enzima transglutamonase tecidual, resultando em derivados peptídeos com resíduos de ácido glutâmico que possuem epitopos com carga elétrica negativa que vão se ligar as moléculas do HLA em pacientes geneticamente predispostos e ativar determinados clones de linfócitos T intraepiteliais [5].

O epitélio intestinal é composto por enterócitos que se encontram ligados através das junções intercelulares intactas que mantém a sua impermeabilidade. A passagem da gliadina pelo epitélio pode ocorrer por via paracelular através da proteína zonulina, ou pela passagem por retrotranscitose com auxílio de receptores de membrana. Na passagem da gliadina pela via transcelular ocorre a formação de um complexo entre a gliadina e anticorpos contra epitopos do glúten que atravessam o epitélio através dos receptores de transferrina CD71 existentes na superfície epitelial, permitindo sua chegada à lâmina própria [17] (Figura 1).

No mecanismo de passagem por via paracelular, a gliadina interage com os recetores CXCR3 das células epiteliais das vilosidades intestinais propiciando a produção de zonulina, uma proteína capaz de interferir nas junções intercelulares, aumentando a permeabilidade intestinal à passagem da gliadina [18].

Figura 1 - Passagem da gliadina através da barreira epitelial pelas vias paracelular e transcelular.

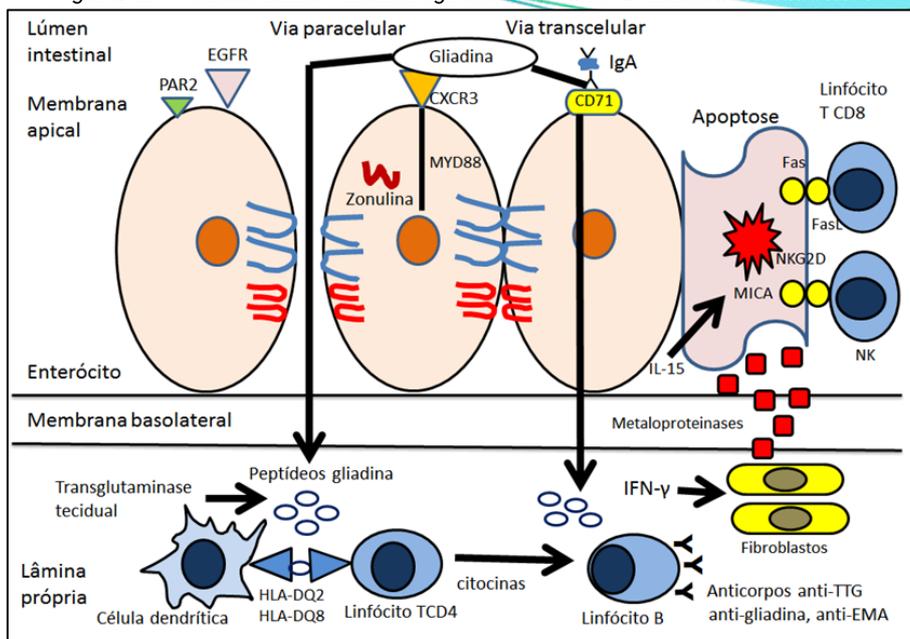


Na via transcelular peptídeos da gliadina estão ligados a IgA secretória na superfície apical das células intestinais. O receptor de transferrina receptor CD71 facilita a passagem dos peptídeos da gliadina para a lâmina própria. Na via paracelular os peptídeos derivados da gliadina ligam-se ao receptor de quimiocina CXCR3. Ao mesmo tempo, a proteína zonulina é produzida com subsequente transativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) pelo receptor 2 ativado por protease (PAR<sub>2</sub>) levando a desorganização da junção intercelular e passagem dos peptídeos da gliadina para a lâmina própria.

As células T CD4<sup>+</sup> glúten-específicas da lâmina própria da mucosa do intestino delgado de pacientes com Doença Celíaca reconhecem os peptídeos derivados do glúten quando apresentados por heterodímeros associados ao HLA-DQ (A1\*0501, B1\*0201) ou DQ (A1\*0301, B\*0302), e secretam IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ . O IFN- $\gamma$  estimula os fibroblastos a secretarem metaloproteínas (MMPs), glicoproteínas e proteoglicanos da matriz extracelular que causam danos aos enterócitos e atrofia das vilosidades [19].

O IFN- $\gamma$  potencializa a atividade citotóxica dos linfócitos T CD8 intraepiteliais e células Natural Killer (NK) [18]. Os linfócitos intraepiteliais ativados produzem IL-15 e induzem a expressão da molécula não clássica de classe I (MICA) na superfície dos enterócitos, ligante do receptor NKG2D na superfície das células NK, que libera perforinas e granzimas sobre os enterócitos [18, 19]. A ativação de linfócitos B leva a produção de anticorpos contra a gliadina e elementos constitutivos do tecido conjuntivo e muscular, como os anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual [18] (Figura 2).

Figura 2 - Mecanismos imunológicos de dano a mucosa intestinal.



Ao atravessar o epitélio, peptídeos da gliadina são desaminados pela enzima transglutaminase tecidual originando peptídeos de gliadina desaminados que se ligam ao HLA-DQ2/-DQ8 na superfície das células dendríticas que apresentam os peptídeos aos linfócitos T CD4. Os linfócitos T CD4 ativados produzem IFN- $\gamma$  que estimula os fibroblastos que secretam metaloproteínas e ativam dos linfócitos T CD8. Linfócitos T intraepiteliais expressam FasL que se liga ao Fas do enterócito induzindo a apoptose, e sintetizam IL-15 que induz a expressão de MICA, que se liga ao receptor NKG2D das células NK, promovendo a liberação de perforinas e granzimas. As citocinas produzidas pelos linfócitos T CD4 estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos anti-transglutaminase tecidual, anti-endomísio e anti-gliadina.

## FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA CELÍACA

A Doença Celíaca pode se apresentar nas formas clínicas clássicas (ou típica), não clássica (ou atípica) e assintomática (ou silenciosa) [20].

A forma clássica se manifesta principalmente nos primeiros anos de vida e apresenta sintomas como diarreia crônica, constipação, anemia, anorexia, vômitos, emagrecimento, comprometimento do estado nutricional, irritabilidade, inapetência, déficit de crescimento, dor, distensão abdominal, atrofia da musculatura glútea e anemia ferropriva. Essa forma clínica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca. Isso ocorre quando há retardo no diagnóstico e tratamento. Essa complicação se caracteriza por episódios de diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal, desnutrição grave e hemorragia [21].

A forma não clássica se caracteriza por um quadro mono ou oligossintomático, onde as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Essa forma se apresenta mais tardiamente na infância e os indivíduos apresentam manifestações isoladas, como baixa estatura, artrite, constipação intestinal, perda de peso sem causa aparente, hipoplasia do esmalte dentário, osteoporose, irregularidade do ciclo menstrual e esterilidade [12].

A Doença Celíaca assintomática é caracterizada por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com a doença sem manifestações clínicas. É vista entre familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas após o desenvolvimento de marcadores específicos, como os anticorpos anti-gliadina, anti-endomísio e anti-

transglutaminase tecidual. Se não tratada, podem surgir complicações como câncer do trato intestinal, anemia, osteoporose e esterilidade [15].

Conforme critérios diagnósticos estabelecidos pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGAN), a Doença Celíaca é caracterizada por sinais e sintomas de má absorção intestinal, mucosa jejunal com vilosidades achatadas, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na submucosa. Ocorre remissão clínica e histológica quando submetidos a dieta sem glúten, e recorrência clínica e histológica após a reintrodução do glúten [22].

## DOENÇA CELÍACA REFRACTÁRIA

A estimativa para o câncer do intestino delgado em pessoas com Doença Celíaca é inferior a 2,5%, mas na Doença Celíaca refratária existe uma maior probabilidade de desenvolvimento de câncer intestinal [23]. Os sintomas comuns na Doença Celíaca refratária são perda de peso, diarreia e esteatorréia, e surgem em pessoas que foram diagnosticadas tardiamente ou que se recusam a seguir a dieta corretamente [24].

A Doença Celíaca refratária pode ser classificada em dois tipos. Na Doença Celíaca refratária tipo 1 os linfócitos intraepiteliais são policlonais e têm um fenótipo típico (95% são CD3+ de superfície), ao passo que na Doença Celíaca refratária estão presentes clones de linfócitos intraepiteliais com fenótipo atípico (76% apresentam CD3 intracitoplasmático, sem expressão superficial de CD3+) [25, 26].

Quando o paciente apresenta diarreia crônica (três dejeções por dia durante pelo menos 6 meses) refratária à dieta sem glúten, devem excluir-se outras causas, como síndrome do intestino irritável ou disfunção do esfíncter anal; intolerância à lactose; insuficiência do pâncreas exócrino e colite microscópica [24].

A Doença Celíaca refratária pode ser definida através dos critérios de recorrência ou persistência dos seguintes sintomas: diarreia, perda de peso involuntária e/ou dor abdominal; lesão intestinal (atrofia vilosa parcial) após dieta sem glúten de 6 a 12 meses; exclusão de outras causas de doença celíaca sem resposta à dieta sem glúten; necessidade de terapia alternativa por perda de resposta à dieta sem glúten; ausência de linfoma intestinal ou sistêmico; diagnóstico prévio comprovado por biópsia com história de resposta clínica à dieta sem glúten; testes sorológicos positivos; presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e história familiar de Doença Celíaca; e subtipos de Doença Celíaca Refratária identificados pela ausência (Doença Celíaca refratária de tipo 1) ou presença (Doença Celíaca refratária de tipo 2) de um fenótipo monoclonal de linfócitos intraepiteliais [25].

O diagnóstico da Doença Celíaca refratária deve incluir a enteroscopia para pesquisa de jejunitis ulcerosa que pode levar ao câncer. A colonoscopia é recomendada para determinar se colite linfoide está presente, pois os linfócitos intraepiteliais podem se proliferar ao longo do intestino [23, 25, 26].

## ENFERMIDADES ASSOCIADAS A DOENÇA CELÍACA

A maior prevalência de doenças endócrinas autoimunes nos celíacos é atribuída a fatores genéticos comuns, em concordância com as moléculas do HLA [7]. A Doença Celíaca ocorre com maior frequência em pacientes com o Diabetes Mellitus tipo I. Na Europa, a prevalência da doença celíaca em diabéticos tipo I, tanto em crianças como em adultos é de 1% a 7,8% [27].

Acredita-se que uma lesão na mucosa intestinal em pacientes com Doença Celíaca ativa permita a absorção de antígenos anômalos que induzem uma produção de auto anticorpos contra células pancreáticas em indivíduos geneticamente predispostos ao Diabetes Mellitus tipo I. Pacientes portadores de Doença Celíaca com Diabetes Mellitus tipo I tratados com dieta isenta de glúten têm melhor controle da glicemia [27, 28].

A Dermatite herpetiforme é uma doença crônica caracterizada por lesões urticariformes e bolhas, sendo considerada como uma manifestação extra intestinal da Doença Celíaca. É comum em portadores do HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Biópsias do intestino delgado em pacientes com dermatite herpetiforme revelam aspectos idênticos àqueles encontrados em pacientes com Doença Celíaca [29].

A prevalência da Doença Celíaca em pacientes com Síndrome de Down costuma ser 20 a 200 vezes maior em relação a população [30]. No Brasil a prevalência de Doença Celíaca em pacientes com Síndrome de Down foi estimada em 0,14% na região centro-oeste e 0,1% na região sul [31].

Os pacientes com Síndrome de Down apresentam várias disfunções imunológicas, predispondo a uma maior frequência de infecções recorrentes e doenças autoimunes, incluindo a Doença Celíaca [30, 31]. Os anticorpos anti-transglutaminase tecidual são marcadores sorológicos confiáveis para determinar a Doença Celíaca em crianças com Síndrome de Down, embora o diagnóstico da Doença Celíaca dependa da avaliação histológica de biópsias intestinais [32]. Certas características das crianças com Síndrome de Down como abdômen distendido, tendência de atraso no crescimento, diarreia, desnutrição ou déficit do desenvolvimento dificultam o diagnóstico da Doença Celíaca nesses pacientes [31].

Um aumento da prevalência de disfunção tireoidiana é descrito em pacientes com Doença Celíaca [33], onde a Doença Celíaca e doença autoimune da tireóide estão associadas as moléculas do HLA e polimorfismo do gene que codifica o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) [34].

A deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) é a condição mais frequente associada à Doença Celíaca na infância. Na IgA os pacientes não apresentam anticorpos TTG-IgA ou EMA-IgA usados para o diagnóstico de Doença Celíaca. A presença de sintomas em pacientes com deficiência de IgA com suspeita de diagnóstico de Doença Celíaca requer a pesquisa de anticorpos TTG-IgG e EMA-IgG e/ou biópsia duodenal [35].

## DIAGNÓSTICO

A investigação diagnóstica da Doença Celíaca pode ser dividida no estudo clínico, sorológico e histopatológico do intestino delgado [18]. No exame físico o paciente apresenta palidez cutânea, a pele tem uma textura fina e o cabelo é quebradiço. Pode-se observar mucosas pálidas e glossite atrófica. As aftas orais são comuns e a queilite angular é um sinal de deficiência de ferro. Os pacientes podem desenvolver edema de membros inferiores pela hipoalbuminemia. A fragilidade óssea e a neuropatia periférica podem estar presentes; hematomas e tendência a sangramentos são raros [36].

Os sintomas mais comuns encontrados em crianças são inchaço abdominal e dor, diarreia crônica ou constipação, vômitos, perda de peso, fadiga, defeitos do esmalte dentário de dentes permanentes, retardo do crescimento e da puberdade, baixa estatura, déficit de atenção e hiperatividade [37].

Os adultos são mais propensos a apresentar anemia por deficiência de ferro, fadiga, dores ósseas ou articulares, osteoporose ou osteopenia, doenças hepáticas e biliares, depressão ou ansiedade, neuropatia periférica, convulsões ou enxaquecas, períodos menstruais irregulares, infertilidade ou abortos recorrentes e dermatite herpetiforme [36].

Testes sorológicos de elevada especificidade e sensibilidade têm permitido o diagnóstico de formas atípicas ou assintomáticas, levando ao aumento da incidência e prevalência da Doença Celíaca. Os testes sorológicos utilizados no diagnóstico da Doença Celíaca incluem a pesquisa de anticorpos por imunoenaios enzimáticos. Os anticorpos anti-transglutaminase tecidual (TTG) IgA e/ou IgG apresentam uma ótima relação sensibilidade/especificidade nos imunoenaios. São positivos em cerca de 98% dos

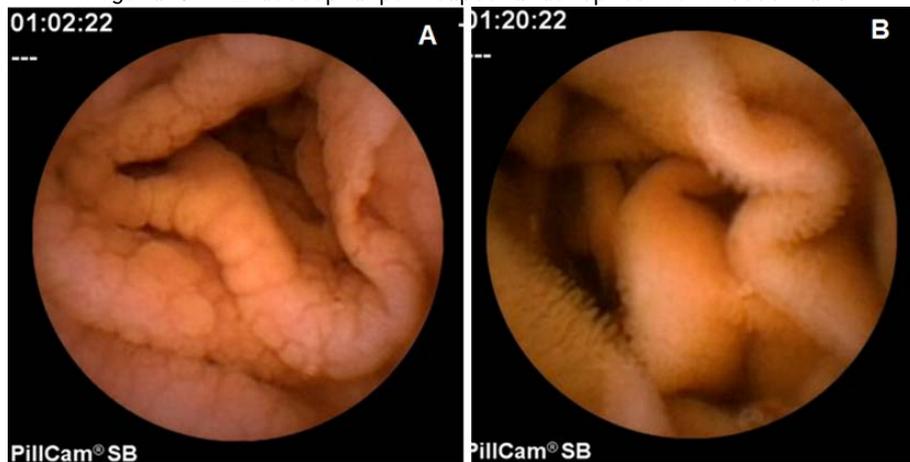
pacientes com Doença Celíaca que apresentam uma dieta contendo glúten. O mesmo teste é negativo em cerca de 95% das pessoas saudáveis sem Doença Celíaca [38].

Os anticorpos anti-endomísio (EMA) IgA/IgE apresentam melhor especificidade, servem para confirmar o resultado positivo obtido para TTG, mas não são tão sensíveis quanto os TTG-IgA. Cerca de 5-10% das pessoas com Doença Celíaca não apresentam teste EMA positivo. Os anticorpos anti-gliadina (AGA) IgA e/ou IgG são utilizados para verificar se há deficiência seletiva de IgA, uma condição associada com a Doença Celíaca que pode levar a um resultado negativo TTG-IgA ou EMA-IgA [15].

Antes de se proceder à análise sorológica é fundamental determinar os níveis séricos totais de IgA, uma vez que pacientes com Doença Celíaca podem apresentar níveis de IgA reduzidos, dando origem a resultados falsos negativos. No caso de haver uma deficiência, é indicada a pesquisa de EMA-IgG e TTG-IgG [6].

A Doença Celíaca deve ser confirmada pela alteração vilosa da mucosa do intestino delgado. Para tanto, uma amostra de tecido é coletada através de endoscopia. O diagnóstico da Doença Celíaca exige o exame histopatológico da mucosa do intestino delgado e a demonstração de alterações vilositárias na vigência da ingestão de glúten [39]. No celíaco sem dieta, surge uma reação inflamatória com perda das vilosidades (Figura 3A).

Figura 3 - Endoscopia por cápsula do epitélio intestinal.



- A. Epitélio intestinal de um paciente com Doença Celíaca com atrofia das vilosidades.  
 B. Epitélio intestinal normal apresentando inúmeras vilosidades [40].

A sorologia positiva reforça a hipótese diagnóstica e o seu desaparecimento, assim como dos sintomas após 3 a 6 meses de exclusão de glúten da dieta, dispensam a repetição da biópsia intestinal para confirmação diagnóstica.

O diagnóstico diferencial inclui o Sprue tropical, infecção pelo HIV, isquemia intestinal, giardíase, Doença de Crohn e enteropatias autoimunes [41].

## TRATAMENTO

A idade da criança no momento da introdução do glúten na sua alimentação é de extrema importância [42], pois o aleitamento materno interfere no início dos sintomas da Doença Celíaca. A exposição ao glúten deve ser evitada na fase precoce (antes dos 4 meses), e fase tardia (depois dos 7), e esta introdução deve ser feita de forma gradual ao mesmo tempo em que o bebê ainda está sendo amamentado. Esta fase de introdução permite que haja uma regulação da resposta imune intestinal e maturação do aparelho intestinal do bebê [43].

O tratamento da Doença Celíaca se baseia na dieta isenta de glúten, devendo excluir alimentos que contenham trigo, centeio e cevada por toda a vida. Por ser uma doença onde o tratamento é basicamente dietético, é fundamental que a terapia durante

a transição alimentar seja conduzida pelo nutricionista para melhor adesão do paciente à dieta. O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases, dependendo do grau de seu acometimento. Por isso, pode-se observar intolerância temporária à lactose e sacarose, que se reverte com a normalização das vilosidades [15].

É importante que o paciente celíaco conheça os ingredientes que compõem as preparações alimentares e faça a leitura minuciosa dos ingredientes listados nos rótulos de produtos industrializados, e se atente aos produtos que contêm glúten como trigo, centeio, cevada, aveia, malte, salgadinhos, macarrão, sêmola, massas em geral; bebidas como cerveja e whisky; temperos prontos, molho inglês, mostarda, catchup e maionese [44]. No Brasil em 1992 foi criada a Lei nº 8.543, que obriga as indústrias alimentícias a imprimirem em caracteres destacados nos rótulos e nas embalagens de produtos industrializados que contêm glúten ou seus derivados. Em 2003 foi publicada a Lei nº 10.674 que obriga os produtos alimentícios comercializados a portarem informação sobre a presença de glúten como medida preventiva e de controle da Doença Celíaca.

Uma interessante abordagem para o preparo de alimentos para pacientes celíacos seria a produção de trigo modificado, pobre ou isento das porções de glúten imunogênico, mas com as qualidades nutritivas necessárias [45, 46]. Contudo esta abordagem apresenta aspectos negativos como alteração nas características necessárias para o seu processamento; rejeição cultural pela população das culturas geneticamente modificadas; e contaminação com culturas contendo glúten [47]. Outra alternativa seria a utilização do *Plantago psyllium*, que apresenta sementes com constituição, fibras, textura, elasticidade e sabor semelhantes ao glúten, substituindo o glúten no preparo de pães [48].

Uma das possibilidades de tratamento farmacológico da Doença Celíaca é a utilização de suplemento oral a base de enzimas capazes de promover a hidrólise completa do glúten, impedindo a formação de peptídeos de gliadina. Estão em estudo a propyl-endopeptidase (PEP) [49], PEP+endoproteases (ALV003) [50], mistura de proteases (STAN1) [51] e o modelo computacional da  $\alpha$ -gliadina peptidase [52, 53].

Outra proposta de tratamento seria a diminuição da absorção do glúten pela utilização de polímeros de elevado peso molecular com capacidade de se ligar seletivamente à gliadina, evitando a sua absorção [45], como o estireno sulfonato polimerizado com metacrilato de hidroxietilo (HEMA-co-SS) [54].

A utilização de inibidores da permeabilidade intestinal como o acetato de Larazotide (AT-1001), uma proteína secretada pelo *Vibrio cholerae*, tem sido proposto, uma vez que o AT-1001 inibe a abertura das junções intercelulares por se ligar a zonulina, impedindo a passagem de peptídeos da gliadina para a lâmina própria [18]. Outra possibilidade seria a utilização dos inibidores de transglutaminase tecidual (L-682777), diminuindo a desaminação do glúten, a resposta imune e inflamatória local [52]. Como a transglutaminase tecidual participar de importantes vias biológicas como apoptose, adesão celular, formação do colágeno e reparação de feridas, sua inibição sistêmica pode causar inúmeros efeitos adversos.

Intervenções sobre o sistema imune tem sido propostas no controle da Doença Celíaca, como o bloqueio seletivo do HLA e sua interação com peptídeos derivados da gliadina [45, 46] ou da interrupção da migração de linfócitos T pelo bloqueio dos receptores da quimiocina CCR9 ou ligante da quimiocina 25 (CCL25) [52, 55].

Foi cogitada a utilização de anticorpos monoclonais anti-IFN- $\gamma$  (Fontolizumab) para impedir a liberação de metaloproteinases por fibroblastos e a passagem transepitelial de peptídeos derivados da gliadina [56, 57]. Porém sua utilização na Doença de Crohn para o controle da inflamação não apresentou resultados clínicos significativos [58].

Em modelo murino, a utilização de anticorpos monoclonais anti-IL-15 demonstrou efeito benéfico ao induzir a apoptose de linfócitos de linfócitos T intraepiteliais e diminuição do dano epitelial [59].

O desenvolvimento de estratégias de imunização utilizando uma mistura de peptídeos  $\alpha$ -gliagina,  $\omega$ -gliadina e  $\beta$ -hordeína (NexVax 2) para indução de tolerância, se encontra em estudo clínico, e apresentou alguma eficácia, apesar do surgimento de alguns efeitos adversos [60].

## CONCLUSÃO

A Doença Celíaca é uma afecção crônica do intestino delgado de caráter autoimune provocada pela ingestão de alimentos que contém glúten. É resultante da interação de fatores ambientais, predisposição genética e fatores imunológicos. Pode se manifestar em todas as idades, mas ocorre principalmente em crianças.

A Doença Celíaca pode estar associada a outras doenças autoimunes, como a Síndrome de Down, Diabetes Mellitus tipo 1 e Dermate herpetiforme. O diagnóstico é baseado na investigação clínica, sorológica e histopatologia. A dieta isenta de glúten é basicamente o único tratamento, e o acompanhamento profissional multidisciplinar é fundamental para melhor adesão do indivíduo à dieta. Os indivíduos não diagnosticados, ou que não seguem as recomendações dietéticas corretamente, apresentam um risco elevado de complicações graves como câncer do intestino delgado, além de refratariedade ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients*. 2016; 8(10). pii: E644.
2. Koning F. Adverse effects of wheat gluten. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67 Suppl 2:8-14. doi: 10.1159/000440989.
3. Mocan O, Dumitraşcu DL. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med*. 2016; 89(3): 335-342.
4. Murch S. Recent advances in celiac disease. *Indian J Pediatr*. 2016; 83(12-13): 1428-1435.
5. Wahab WA, Šuligoj T, Ellis J, Côttez-Real B, Ciclitira PJ. Coeliac disease: immunogenicity studies of barley hordein and rye secalin-derived peptides. *Int J Exp Pathol*. 2016; 97(4):303-309.
6. Bienvenu F, Anghel SI, Besson Duvanel C, Guillemaud J, Garnier L, Renosi F, Lachaux A, Bienvenu J. Early diagnosis of celiac disease in IgA deficient children: contribution of a point-of-care test. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14:186. doi: 10.1186/1471-230X-14-186.
7. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(38):8472-8479.
8. Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting pattern of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(1):60-63.
9. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and updates in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017; 27(1): 79-92.
10. Emilsson L, Murray JA, Leffler DA, Ludvigsson JF. Cancer in first-degree relatives of people with celiac disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(32):e4588. doi: 10.1097/MD.0000000000004588.

11. Castro-Antunes MM, Magalhães R, Nobre JMM, Duarte BP, Silva GAP. Doença celíaca em familiares de primeiro grau de portadores. *J Pediatr*. 2010; 86(4): 331-336.
12. Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: avaliação da obediência à dieta isenta de glúten e do conhecimento da doença pelos pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA). *Arq Gastroenterol*. 2001; 38(4): 232-239.
13. Guandalini S, Tundia N, Thakkar R, Macaulay D, Essenmacher K, Fuldeore M. Direct costs in patients with celiac disease in the USA: A retrospective claims analysis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(10):2823-30. doi: 10.1007/s10620-016-4219-x.
14. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(1):16-22. doi: 10.1016/j.dld.2015.09.018.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1149. Brasília, p. 1-8, nov. 2015. Disponível em: <[http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Doença\\_Celiaca\\_PCDT-Formatado-port1449-2015.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Doença_Celiaca_PCDT-Formatado-port1449-2015.pdf)>.
16. Utiyama SRR, Reason IJTM, Kotze LMS. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq Gastroenterol*. 2004; 2: 121-128.
17. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(1):37-49. doi: 10.1177/1756283X15616576.
18. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(42):6036-6059.
19. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137(6): 1912-1933.
20. Rocha S, Gandolfi L, Santos JE. Os impactos psicossociais gerados pelo diagnóstico e tratamento da doença celíaca. *Rev Esc Enferm USP*. 2016; 50(1): 65-70.
21. Green PH, Krishnareddy S, Lebowitz B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis*. 2015; 33(2):137-140.
22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1): 136-160.
23. Rowinski SA, Christensen E. Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease - a systematic review. *Dan Med J*. 2016; 63(12). pii: A5307.
24. Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Rumessen JJ, Skovbjerg H, Teisner A, Wildt S. Celiac disease: diagnosis and treatment. *Dan Med J*. 2015;62(4):C5051.
25. Cunha M, Carneiro F, Amil J. Doença celíaca refratária. *Arq Med*. 2013; 27(1): 19-26.
26. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease-current and emerging treatment strategies. *ClinExp Gastroenterol*. 2016;9: 225-236.

27. Mahmud FH, De Melo EN, Noordin K, Assor E, Sahota K, Davies-Shaw J, Cutz E, Somers G, Lawson M, Mack DR, Gallego P, McDonald C, Beaton MD, Bax K, Saibil F, Gilbert J, Kirsch S, Perkins BA, Cino M, Szentgyorgyi E, Koltin D, Parikh A, Mukerji G, Advani A, Lou O, Marcon MA. The celiac disease and diabetes-dietary Intervention and evaluation trial (CD-DIET) protocol: a randomized controlled study to evaluate treatment of asymptomatic coeliac disease in type 1 diabetes. *BMJ*. 2015; doi: 10.1136/bmjopen-2015-008097.
28. Brandt KG, Silva GAP, Antunes MMC. Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras End Metabol*. 2004; 48(6): 823-827.
29. Hervonen K, Salmi TT, Ilus T, Paasikivi K, Vornanen M, Laurila K, Lindfors K, Viiri K, Saavalainen P, Collin P, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(1):82-86.
30. Rumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients. *Dig Liver Dis*. 2002; 34(2): 116-121.
31. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SRR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down. *J Pediatr*. 2005; 81(5): 373-376.
32. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, Reimand T, Saat R, Sillat T, Reimand K, Talvik T, Uibo R. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol* 2006; 12(9):1430-1434.
33. Zhao Z, Zou J, Zhao L, Cheng Y, Cai H, Li M, Liu E, Yu L, Liu Y. Celiac disease autoimmunity in patients with autoimmune diabetes and thyroid disease among Chinese population. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0157510. doi: 10.1371/journal.pone.0157510.
34. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007; 5(3): 184-192.
35. Siqueira AR, Fonseca CSBM, Paula IMB, Novais MM. Doença celíaca: um diagnóstico diferencial a ser lembrado. *Braz J Allergy Immunol*. 2014; 2(6): 241-247.
36. Silva TSG, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(1): 122-126.
37. Pedro N, Lopes S, Szantho A, Costa A, Moura JJ. Doença Celíaca-Revisão de conceitos e novos desenvolvimentos. *Med Inter*. 2009; 16(1): 62-68.
38. Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, Grant S, Newberry SJ, Motala A, Shanman R, Mejia N, Arifkhanova A, Shekelle P, Harmon G. Diagnosis of Celiac Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
39. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly onset celiac disease: A narrative review. *Clini Med Insights. Gastroenterology* 2016; 9: 41-49.
40. Lidums I, Teo E, Field J, Cummins AG. Capsule endoscopy: A valuable tool in the follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. *Clin Transl Gastroenterol*. 2011; 2(8): e4. doi:10.1038/ctg.2011.3.
41. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5): 656-677.
42. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *W J Gastroenterol*. 2010; 16(16): 1939-1942.

43. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J, ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(1): 99-110.
44. FENACELBRA-Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil. Alimentos Proibidos e Permitidos. 2016. Disponível em: <<http://www.fenacelbra.com.br/fenacelbra/alimentos-proibidos-e-permitidos/>>.
45. McAllister CS, Kagnoff MF. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 581-600.
46. Rashtak S; Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012; 35: 768-781.
47. Donnelly SC, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Pharmacotherapy and management strategies for coeliac disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2011; 12(11): 1731-1744.
48. Zandonadi RP, Botelho RB, Araújo WM. Psyllium as a substitute for gluten in bread. *J Acad Nutr Diet.* 2009; 109(10): 1781-1784.
49. Szeltner Z, Polgar L. Structure, function and biological relevance of prolyl oligopeptidase. *Current Protein & Peptide Science.* 2008; 9: 96-107.
50. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:959061. doi: 10.1155/2012/959061.
51. Crespo Perez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *Eur J Int Med.* 2012; 23(1): 9-14.
52. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Inter Med.* 2011; 269: 604-613.
53. Gordon SR, Stanley EJ, Wolf S, Toland A, Wu SJ, Hadidi D, Mills JH, Baker D, Pultz IS, Siegel JB. Computational design of an alpha-gliadin peptidase. *J Am Chem Soc.* 2012; 134 (50): 20513-20520.
54. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, Drasarova H, Tuckova L, Leroux JC, Verdu EF. The copolymer P (HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology.* 2012; 142(2): 316-325 e311-312.
55. Lindfors K, Lähdeaho ML, Kalliokoski S, Kurppa K, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Future treatment strategies for celiac disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2012; 16(7): 665-675.
56. Bethune MT, Siegel M, Howles-Banerji S, Khosla C. Interferon-gamma released by gluten-stimulated celiac disease-specific intestinal T cells enhances the transepithelial flux of gluten peptides. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 329(2): 657-668.
57. Beaurepaire C, Smyth D, McKay DM. Interferon-gamma regulation of intestinal epithelial permeability. *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29(3): 133-144.
58. Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2010; 16(2): 233-242.

59. Yokoyama S, Watanabe N, Sato N, Perera PY, Filkoski L, Tanaka T, Miyasaka M, Waldmann TA, Hiroi T, Perera LP. Antibody-mediated blockade of IL-15 reverses the autoimmune intestinal damage in transgenic mice that overexpress IL-15 in enterocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(37): 15849-15854.

60. Brown GJ, Daveson J, Marjison J, French RA, Smith D, Sullivan M, Tye-Din JA, Anderson R. A Phase I Study to Determine Safety, Tolerability and Bioactivity of Nexvax2® in HLA DQ2+ Volunteers With Celiac Disease Following a Long-Term, Strict Gluten-Free Diet. *Gastroenterology*. AGA. 2011; 140(5): S-437-S-438.