

Doença celíaca e sintomas subclínicos: uma revisão integrativa

Giovana Silveira Brandão¹, Bárbara Leal Parreira¹, Júlia Oliveira¹, Isabella Fonseca Costa Silveira¹, Mirella Avelar Silva¹, Sabrina T. Reis².

1 Acadêmicos da Faculdade Atenas Passos;

2 Docente da Faculdade Atenas Passos

E-mail: gisilveirabrandao@gmail.com



Artigo Original

Resumo

Introdução: A doença celíaca (DC) é uma condição autoimune, inflamatória e sistêmica causada pela exposição ao glúten, mais comum em mulheres. Pode se apresentar de forma típica, atípica ou silenciosa. O diagnóstico utiliza marcadores sorológicos e exames complementares, especialmente para formas atípicas. **Objetivo:** Analisar os sintomas subclínicos da DC e sua interferência no diagnóstico precoce e preciso. **Metodologia:** Revisão integrativa seguindo o PRISMA, com a pergunta "Quais os sintomas subclínicos da doença celíaca e como interferem no diagnóstico preciso?" Foram utilizados descritores na PUBMED e BVS e uma busca manual, selecionando sete artigos. **Discussão:** A forma típica da DC é mais comum e aparece nos primeiros anos de vida, com sintomas como diarreia, perda de peso, anemia e cólicas. A forma atípica ocorre em adultos e crianças mais velhas, com anemia sendo o sintoma subclínico mais evidente em todas as idades. Outros sintomas subclínicos incluem doenças de pele (psoríase, estomatite aftosa, rosácea, alopecia, dermatite herpetiforme e eczema) e osteoporose. A diabetes tipo 1 também aumenta o risco de DC. **Conclusão:** Os diversos sintomas subclínicos da DC podem levar a diagnósticos tardios, causando danos devido à falta de tratamento precoce. Estudos adicionais são essenciais para entender melhor esses sintomas.

Abstract

Introduction: Celiac disease (CD) is an autoimmune, inflammatory, and systemic condition caused by gluten exposure, more common in women. It can present in typical, atypical, or silent forms. **Diagnosis** utilizes serological markers and complementary tests, especially for atypical forms. **Objective:** To analyze the subclinical symptoms of CD and their interference in early and accurate diagnosis. **Methodology:** Integrative review following PRISMA guidelines, with the question "What are the subclinical symptoms of celiac disease and how do they interfere with accurate diagnosis?" Descriptors were used in PUBMED and BVS databases, along with manual search, selecting seven articles. **Discussion:** The typical form of CD is more common, appearing in the early years of life, with symptoms such as diarrhea, weight loss, anemia, and colic. The atypical form occurs in adults and older children, with anemia being the most evident subclinical symptom at all ages. Other subclinical symptoms include skin diseases (psoriasis, aphthous stomatitis, rosacea, alopecia, dermatitis herpetiformis, and eczema) and osteoporosis. Type 1 diabetes also increases the risk of CD. **Conclusion:** The various subclinical symptoms of CD can lead to delayed diagnoses, causing harm due to lack of early treatment. Additional studies are essential to better understand these symptoms.

Introdução

Doença celíaca (DC) é uma doença autoimune inflamatória intestinal classificada nas formas típica, atípica e silenciosa. A exposição ao glúten, uma proteína encontrada no trigo, cevada e centeio, é o

fator desencadeante, o qual é uma proteína encontrada em alguns alimentos ricos em cereais. Sabe-se que alguns fatores, como a genética do indivíduo, o meio em que ele vive e fatores relacionados a sua imunidade quando em encontro com esses alimentos

são resultados de um sinergismo responsável por gerar uma patologia intestinal crônica com diversos tipos de classes de degeneração das vilosidades intestinais bem como má captação para absorção dos nutrientes (9).

A DC acomete cerca de 1% dos indivíduos de toda a nação mundial, sendo uma estimativa de 300 mil afetados no território brasileiro. Embora seja uma doença que envolve tanto o sexo feminino e o masculino, foi frisada uma ocorrência mais frequente nas mulheres (10).

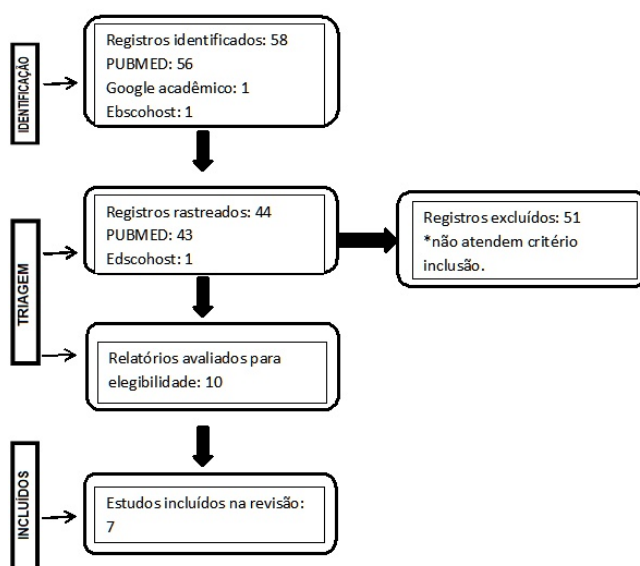
A manifestação típica é observada através de uma diarreia crônica, a qual geralmente vem junto de uma distensão abdominal que acarreta no emagrecimento do indivíduo. Além disso, ela pode ter outros agravantes como diminuição do apetite, anemia, oscilações de humor, vômitos dentre outros. Dessa forma, pode ter um desenvolvimento mais severo e pode até levar a um quadro de desnutrição (11,12).

As manifestações atípicas/extra intestinais da doença celíaca são sintomas ou complicações que podem ocorrer em indivíduos que vivem com a doença, mas que não estão diretamente relacionadas ao trato gastrointestinal, afetando órgãos e sistemas diferentes (13).

Na forma silenciosa, não há manifestações clínicas, porém existe a doença e há alterações de anticorpos e da histologia da mucosa intestinal, sendo assim, os parentes de primeiro grau de pacientes celíacos representa um grupo de risco confirmado nesse quadro de manifestação. Essa forma está sendo identificada com repetição nos últimos vinte anos, devido à amplificação dos marcadores sorológicos para a doença (14,15).

O diagnóstico da doença celíaca normalmente é feito na primeira infância e pode ser realizado através de uma biópsia do intestino delgado apresentando alterações na mucosa jejunal, além do atrofiamento das vilosidades intestinais. Com o surgimento de marcadores sorológicos extremamente sensíveis e específicos possibilitou uma maior facilidade na identificação de pacientes

celíacos, também devido uma melhor disseminação de informações sobre a doença a comunidade médica passou a ter uma maior conscientização sobre doença. Para a confirmação do diagnóstico são utilizados anticorpos transglutaminase tecidual devido a doença se assemelhar a diversos outros quadros clínicos e para pacientes assintomáticos mais propensos a desenvolverem a doença celíaca, mas a histologia não deve ser excluída. O diagnóstico deve ser realizado precocemente devido aos graves indícios causados em crianças com sintomas atípicos e que ainda não possuem uma dieta sem a presença do glúten. Importante ressaltar que para um diagnóstico preciso devem ser utilizados diversos exames junto ao quadro clínico assim poderá constatar a doença celíaca com maior exatidão (16,17,18,19).



Resultados

Na primeira análise, o estudo foi realizado com 72 pacientes dentre eles 22 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão, esses 50 indivíduos restantes foram divididos em dois grupos. Em um deles 10 pacientes são do sexo feminino e 11 do sexo masculino, já no segundo grupo 21 pacientes são do sexo feminino e 13 do sexo masculino, concluindo então que há relação significativa entre os dois grupos analisados. Foram também estudadas a

frequência das formas clínicas típica em que os sintomas são, diarreia, perda de peso e distensão abdominal, já na forma atípica da doença celíaca são os diversos outros sintomas, como: baixa estatura, anemia resistente a tratamento, dor abdominal e osteoporose, e observou-se que não há diferença significativa entre eles (2).

Já no segundo estudo, foram retirados do banco de dados do hospital entre 2015 e 2019 registros de pacientes celíacos, o critério de inclusão foi o resultado positivo no teste de nível de anticorpos. Utilizaram 230 pacientes, entre eles 172 eram do sexo feminino com idade variável entre 18 a 72 anos e apenas 146 apresentavam IMC (Índice de massa corporal) normal, em relação a cintura-quadril 54 pacientes estava acima do normal. Foi constatado que 202 pacientes possuem EIMs (Manifestações extra-intestinais), 146 pacientes possuíam osteoporose/osteopenia, 116 apresentam envolvimento oral, em 96 pacientes artrite e mialgia, em 94 pacientes acometimento hepático, em 65 pacientes anemia, em 46 pacientes comprometimento neurológico, em 38 pacientes alopecia, em 10 pacientes infertilidade e em 10 pacientes apresentavam dermatite herpetiforme. Então constatou-se que houve relação estatística significativa entre o desenvolvimento dos EIMs e o IMC, contudo, o desenvolvimento de EIMs foi menor em pacientes que seguiram uma dieta rigorosa, mas não se apresentou estatisticamente significativo (3)

O terceiro foi um relato de caso em que a paciente do sexo feminino passou por sua primeira consulta no gastroenterologista com 1 ano e 11 meses, as queixas eram ganho de peso inadequado, distensão abdominal há 6 meses e diarreia. No exame constatou-se a distensão abdominal e hipertimpanismo à percussão, então foi realizada uma biópsia do intestino delgado e observou atrofia das vilosidades, então foi imposta uma dieta isenta glúten e lactose. Foi realizada uma terceira biópsia aos 3 anos e 7 meses pois estava apresentando diarreia e perda de peso, então foi observada uma enteropatia inflamatória crônica moderada e atrofia das

vilosidades podendo ser devido a uma falha na dieta. Aos 20 anos e 11 meses retornou ao gastroenterologista apresentando alopecia, menstruação irregular, constipação intestinal e dor abdominal, no exame evidenciou lesões na pele e abdome distendido, foi então realizada a quarta biópsia que mostrou completa atrofia das vilosidades, constatando novamente uma falha na dieta isenta ao glúten. Aos 24 anos e 5 meses foi realizada a quinta biópsia o que evidenciou uma esofagite erosiva e duodenite crônica com atrofia das vilosidades, contudo, a paciente diz estar em dieta isenta ao glúten, então é acusada uma transgressão involuntária da doença.(4)

O quarto foi realizado um estudo retrospectivo com 87 crianças no período entre 2000 a 2007, em que 54 pacientes eram do sexo feminino e 33 do sexo masculino, com média de idade de 8,2 anos. Pacientes foram classificados de acordo com seus sintomas, grupo típico eram 55 pacientes jovens com doença celíaca que apresentavam diarreia crônica e incapacidade prosperar, já o grupo atípico eram 32 pacientes com anemia, dor abdominal, baixa estatura, estomatite aftosa recorrente e constipação, dentre esses, 20 pacientes apresentavam apenas um sintoma, 8 pacientes apresentavam DM, 2 com baixa estatura, 2 tinham ambos e 1 com baixa estatura e anemia, o estudo também incluiu 3 pacientes assintomáticos. Foi observada atrofia vilositária parcial em 15 pacientes do grupo típico e 20 pacientes do grupo atípico. Então foi constatado que atrofia vilositária no grupo típico foi significativamente maior que no grupo atípico. Distúrbios mais frequentes foi IDDM (Diabetes Mellitus Dependente de Insulina) e há também alguns outros como epilepsia, doença de Behçet, tireoidite autoimune e osteoporose (5).

No quinto também tivemos um relato de caso em que a paciente do sexo feminino com 4 anos e 1 mês apresentava queixa de anorexia e dificuldade de prosperar. Aos 6 meses apresentou redução progressiva no crescimento, anemia por deficiência de ferro, IgG e IgA negativos. Aos 4 anos e 1 mês foi

identificado hipoplasia basal do esmalte dentário e idade óssea atrasada além dos altos valores de IgA e IgG, através da biópsia duodenal foi revelada atrofia vilosa grave com hiperplasia de cripta e aumento de linfócitos intraepiteliais o que confirmou o diagnóstico de doença celíaca e foi iniciada a dieta isenta de glúten (6)

Em outro trabalho incluído foi demonstrado que existem muitas manifestações ainda desconhecidas, em que a doença está associadas a doenças de pele. Assim descreveram 17 pacientes afetados por sensibilidade ao glúten não celíaca com manifestações cutâneas semelhantes a eczema, psoríase e DH (dermatite herpetiforme) que não apresentavam padrão. Tendo como achados prurido intenso, presença de C3 na junção dermo-epidérmica e resolução rápida após a adoção de uma dieta isenta do glúten. Foram descritas as múltiplas desordens cutâneas associadas a DC e os possíveis mecanismos envolvidos (7).

Apesar de não avaliar sintoma atípicos da DC, Mahmud et al. (2020) avaliaram por meio de um ensaio clínico randomizado, 51 pacientes com Diabetes tipo 1 assintomáticos para Doença Celíaca (DC), idade entre 8 a 45 anos, homens e mulheres, durante 12 meses. O objetivo foi avaliar as mudanças na HbA1c e na variabilidade glicêmica através de uma intervenção na dieta, livre de glúten ou não. Foram utilizados como métodos de exclusão sintomas de DC, diagnóstico prévio de DC e gravidez. Os participantes foram divididos em dois grupos de intervenção, sendo que dos 51, 27 foram incluídos ao grupo Dieta Livre de Glúten (DLG) e 24 ao grupo Dieta Contendo Glúten (DCG). Ao final, não foi observado diferença longitudinal na HbA1c entre o grupo DLG e o grupo DCG mas houve maiores aumentos de glicose pós-prandial na DLG em relação a uma DCG (8).

Discussão

Sabe-se que as manifestações extra intestinais da DC é algo que ainda não está tão esclarecido, pois os sintomas da DC

podem apresentar de diversas formas. Porém, fica evidente que a prevalência desta é maior em pacientes celíacos. Além disso, nota-se que possui uma associação entre a classificação da DC com a idade, sendo que a forma típica da doença é a que prevalece. Normalmente essa forma aparece na infância, em crianças com idade inferior a 2 anos, e a forma atípica na maior parte dos casos é mais comum em adultos (3,20, 21,22,23,24).

Há evidências que a anemia é umas das manifestações subclínicas mais frequentemente vista em todos os ciclos de vida (25). Assim, podemos ver diante dos resultados obtidos que em vários estudos essa manifestação subclínica se repete, como por exemplo: na primeira, quarta e quinta análise dos resultados vistos anteriormente.

Ademais, existem muitas manifestações ainda desconhecidas, em que a DC também esta associada a doenças de pele, tais como psoríase, dermatite herpetiforme e eczema e foi comprovado que houve uma melhora significativa dessas complicações após adoção de uma dieta isenta de glúten.

Outro fator coadjuvante responsável pelo surgimento da DC e a dieta contendo glúten. Assim, tendo uma relação estatística significativa entre o desenvolvimento dos EIMs e o IMC, contudo, o desenvolvimento de EIMs foi menor em pacientes que seguiram uma dieta rigorosa, mas não se apresentou estatisticamente significativo. Também os pacientes com diabetes tipo 1 sendo assintomáticos para doença celíaca, foi avaliado mudanças após uma dieta livre de glúten ou não, através da hemoglobina glicada (HbA1c) sendo um exame para diagnostico e acompanhamento do diabetes.

Conclusão

Em suma, os sintomas subclínicos da DC podem acarretar implicações tais como um diagnóstico tardio devido a gama de manifestações atípicas que essa pode apresentar, dificultando o fechamento do quadro do paciente. Além disso, muitas das vezes necessita de um tratamento

multidisciplinar com diversos profissionais juntamente com a dieta restrita ao glúten. Outro fato importante a considerar também, esta relacionado ao rastreamento de possíveis danos que essa pode ter causado devido a ausência de diagnóstico precoce.

uma perspectiva de 50 anos. J Pediatr 2015; 167: 1109-1115

Referências bibliográficas

1. Bai, J, Fried, M; Corazza, G.; Schuppan. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on celiac disease. J. Clin. Gastroenterol. 2013, 47, 121–126.
2. Galvão L.C. et al. Apresentação clínica de doença celíaca em crianças durante dois períodos, em serviço universitário especializado. Arq Gastroenterol. 2004; 41:4.
3. Kayar Y. et al. Manifestações Extraintestinais Associadas à Doença Celíaca. East J Med Volume:24, Número:4, Outubro-Dezembro/2019.
4. Luz C.R.N.E. et al. Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas da doença celíaca: relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins. Vol. 7 nº1, julho 2020.
5. Dinler G., Atalay E., Kalayca A.G. World J Pediatr, Vol 5, nº4. November 15, 2009.
6. Bozzola M. Diagnóstico tardio de doença celíaca em um bebê assintomático com insuficiência de crescimento. Italian Journal of Pediatrics. 2014; 40: 4.
7. Rodrigo L. et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. Nutrients 2018, 10, 800; doi: 1.339/nu10070800.
8. Mahmud, F. H. et al. Screening and Treatment Outcomes in Adults and Children With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease: The CD-DIET Study. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1553-1556.
9. Rocha S, Gandolfi L, Santos JED. Os impactos psicossociais gerados pelo diagnóstico e tratamento da doença celíaca. Rev. esc. enferm. USP. 2016; 50(1): 65-70.
10. Binicier OB, Tosun F. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis. Rev. Assoc. Med. Bras. 2020; 66 (1); 55-60.
11. Poulley LW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Br Med J 1954; 2: 1318-21.
12. Fasano A. Where have all the American celiacs gone?. Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 20-4..
13. Fasano, A., & Catassi, C. (2012). Doença celíaca. New England Journal of Medicine, 367 (25), 2419–2426.
14. Poulley LW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Br Med J 1954; 2: 1318-21.
15. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in sweden. Lancet 1994; 344: 340-1.
16. Maki M, Hallstrom O, Huupponen T, Vesikari T, Visakorpi JK. Aumento da prevalência de doença celíaca no diabetes. Arch Dis Criança. 1984;59:739-742.
17. Goldstein NS. Flattened duodenum related to increased sensitivity not related to sensitivity of gluten with increased intraepithelial lymphocytes: not all that is flat is a sprue. J Clin Pathol. 2004;121:546-550. doi: 10.1309/10FC-NCTC-56NM-NOYE.
18. Ciclitira PJ. Revisão técnica da AGA sobre sprue celíaca. Gastroenterologia. 2001;120:1526-1540.
19. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. N Engl J Med. 2002;346:180-198. Doi 10.1056/NEJMra010852
20. Farrell RJ, Kelly CP. Sprue celiac. N Engl J Med 2002; 346: 180-188.
21. Barbato M, Miglietta MR, Viola F, Iulianella VR, Frediani T, Lucarelli S, Tozzi AE, Cardì E. Impact of modification of diagnostic techniques and criteria on the presentation of celiac disease in the last 16 years. Observation in Rome. Minerva Pediatr 1996;48:359-63
22. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, Santifilippo G, Azzaro F, Spina M, Patane R. Changes in coeliac disease behavior over the years. Acta Paediatr 1993;82:566-8.
23. Ceccarelli M, Caiulo VA, Cortigiani L, Pucci C, Lupetti L, Ughi C. Gli aspetti clinici della malattia celíaca. Confronto tra due periodi: prima e dopo l'introduzione del dosaggio degli anticorpi antigliadina nella pratica clinica. Minerva Pediatr 1990;42:263-6.
24. Silva EMBT, Fernandes MIM, Galvão LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:391-4
25. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, et al. A apresentação da doença celíaca em crianças finlandesas não está mais mudando: