

FACULDADE DE ADMINISTRAÇÃO E NEGÓCIOS DE SERGIPE – FANESE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO - NPGE
GESTÃO NUTRICIONAL E ALIMENTAR: NUTRIÇÃO CLÍNICA E ESPORTIVA

GLAUCIA DE CARVALHO GAMA

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACO: diagnóstico e tratamento.

Aracaju,
2018.

GLAUCIA DE CARVALHO GAMA

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACO: diagnóstico e tratamento.

Artigo científico apresentado ao Núcleo de Pós-graduação e Extensão – NPGE da Faculdade de Administração e Negócios de Sergipe (FANESE) como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Especialista em Gestão Nutricional e Alimentar: Nutrição Clínica e Esportiva.

Orientador:

Marcus Nascimento

Coordenadora do Curso:

Prof^o Lavínia Aragão Trigo de Loureiro

Aracaju,

2018.

GLAUCIA DE CARVALHO GAMA

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACO: diagnóstico e tratamento.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Núcleo de Pós-Graduação e Extensão – NPGE, da Faculdade de Administração de Negócios de Sergipe – FANESE, como requisito para a obtenção do título de Especialista em Gestão em Nutricional e Alimentar: Nutrição Clínica e Esportiva.

Nome completo do Avaliador

Nome completo do Coordenador de Curso

Nome completo do Aluno

Aprovado (a) com média: _____

Aracaju (SE), ____ de _____ de 2018.

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACO: diagnóstico e tratamento.

Glaucia de Carvalho Gama¹

RESUMO: O termo “sensibilidade ao glúten não-celíaca” é usado para descrever a presença de sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais associados à ingestão de glúten e que melhoram com sua exclusão. Mas, muitas pessoas têm restringindo o glúten da sua dieta, sem indicação médica ou profissional habilitado, podendo apresentar comprometimento nutricional. O objetivo deste estudo é oferecer uma revisão sobre sensibilidade ao glúten não celíaco (SGNC), diagnóstico e como pode ocorrer seu tratamento, para ajudar na compreensão desta recente patologia. A metodologia utilizada foi uma revisão da literatura baseada em livros e artigos publicados entre (1981 e 2017) arquivados em de bancos de dados como: “SciELO”, “PubMed” e “ScienceDirect” tanto no idioma Português como no Inglês, dando prioridade a estudos que descrevam condições adversas podendo ser responsáveis pelo desenvolvimento da sensibilidade ao glúten e sua restrição dietética. Ficou considerado que existe uma relação positiva e clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas, que inclui manifestações gastrointestinais similares às da Síndrome do Intestino irritável (SII) e sintomas neurológicos, como confusão mental e dor de cabeça, podendo ter confirmação mais avançadas por meio de estudos com glúten, duplo-cego e controles com placebo, sendo de suma importância para o diagnóstico e tratamento de SGNC. Faz se necessário pesquisas e estudos mais avançados onde possa identificar e a validar biomarcador(es) para compreender a patogênese da SGNC, e estabelecer a intensidade desse quadro clínico.

PALAVRA CHAVE: “Sensibilidade ao glúten” (“Gluten sensitivity”), “Dieta sem glúten” (“Gluten-Free diet”), “Doença celíaca” (“Celiac disease”), “Alergia ao Glúten” (“Wheat Allergy”).

¹ Pós Graduanda do Curso de Especialização em Gestão em Nutricional e Alimentar: Nutrição Clínica e Esportiva. Faculdade de Administração de Negócios de Sergipe – FANESE.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	06
2 OBJETIVO DO ESTUDO.....	07
3 METODOLOGIA.....	07
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	08
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
6 CONCLUSÃO.....	18
7 REFERÊNCIAS.....	19
8 ABSTRACT.....	24

1 INTRODUÇÃO

Os cereais são excelentes fontes de carboidratos e energia (cada grama de carboidrato fornece 4 kcal), contendo, também, proteína e vitaminas (PHILIPPI, 2006). As necessidades humanas de energia e de proteína têm sido estabelecidas pela Food and Agriculture Organization (FAO) desde 1970, com base na evolução do conhecimento científico. O termo “necessidade nutricional” pode ser definido como, as quantidades de nutrientes e de energia disponíveis nos alimentos que o indivíduo sadio deve ingerir para satisfazer suas necessidades fisiológicas normais e prevenir sintomas de deficiência (CUPPARI, 2005).

Existem alguns fatores que podem afetar a absorção dos nutrientes, nos cereais a digestão é afetada tanto pelo grau de fracionamento dos grãos, como pelo método de cocção, onde as farinhas possuem um quociente de digestibilidade mais alto do que os grãos integrais, pois estes possuem mais celulose, de difícil digestão, sendo o glúten uma proteína presente no endosperma do trigo, na aveia, na cevada, e no centeio, composta por gliadina e glutenina (PHILIPPI, 2006).

Nos Estados Unidos, cerca de 30% das pessoas têm limitado a ingestão dessa substância, sendo que apenas uma minoria tem diagnóstico das doenças relacionadas ao glúten – doença celíaca (DC), alergia ao trigo (AT) e sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), segundo (XING; MORGAN, 2013). Essa expressão “sensibilidade alimentar” tem sido utilizado de forma equivalente à alergia e intolerância alimentar. Pode ser uma hipótese emergente chamada de doença relacionada à sensibilidade, coloca que um indivíduo que está exposto a algum tipo de substância tóxica ou insulto pode então se tornar sensível a alimentos, inalantes ou produtos químicos (GENUIS, 2010).

As primeiras descrições de sensibilidade ao glúten apareceu na literatura durante os anos 80, segundo Cooper *et al.*, (1981). A prevalência da SGNC ainda não é bem definida. Há atualmente interesse mundial crescente em dietas livres de glúten, e muitas pessoas adotam esta dieta mesmo na ausência de diagnóstico de DC ou de claros benefícios à saúde (Lebwohl *et al.*, 2015).

Fasano *et al.*, (2015), diz que sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC) é uma condição clínica caracterizada por sintomas intestinais e extraintestinais ocorrendo após a ingestão de glúten em indivíduos que não são nem afetados pela doença celíaca nem pela alergia ao trigo. O número de pacientes que abraçam uma Dieta Livre de Glúten está crescendo rapidamente e abastecendo um mercado global de produtos sem glúten, segundo Sapone *et al.*, (2012).

Apesar de o aumento recente dessas doenças estarem relacionado à ocidentalização da dieta, aumento do diagnóstico e mudanças na produção e preparação do trigo, muitas pessoas têm restringindo sua dieta, sem indicação médica, podendo apresentar comprometimento nutricional (XING; MORGAN, 2013).

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é oferecer uma revisão sobre sensibilidade ao glúten não celíaco (SGNC), diagnóstico e como pode ocorrer seu tratamento acerca das condições dos indivíduos que conduzem à necessidade de dieta isenta de glúten.

2.1 Objetivos Específicos

Relatar sobre indivíduos que consomem uma alimentação sem glúten e possuem patologias relacionadas a essa proteína;

Entender o processo metabólico que ocorre com a proteína do glúten;

Observar a diferença entre Doença Celíaca e Sensibilidade ao Glúten Não Celíaco;

Melhorar a compreensão entre o diagnóstico e como pode ocorrer seu tratamento, para poupar o comprometimento nutricional.

3 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão da literatura baseado em livros e artigos publicados entre (1981 e 2017) arquivados em plataformas de bancos de dados tais como “Scielo”, “PubMed” e “ScienceDirect” utilizando-se das seguintes palavras-chave: “Sensibilidade ao glúten” (“Gluten sensitivity”), “Dieta sem glúten” (“Gluten-Free diet”), “Doença celíaca” (“Celiac disease”), “Alergia ao Glúten” (“Wheat Allergy”) tanto no idioma Português como no Inglês. O critério de inclusão utilizado foi: artigos originais, artigos em Português e em Inglês, estudos que descrevam condições adversas que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da sensibilidade ao glúten e sua restrição dietética.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Glúten e seu metabolismo

Dentre os componentes do glúten, o principal é a gliadina que corresponde à fração tóxica e está diretamente envolvida na patogênese da DC. A gliadina encontra a enzima trans glutaminase tecidual (tTG) no lúmen intestinal, formando complexo macromolecular que pode ser reconhecido como antígeno pelas células apresentadoras de antígenos através de alelo do complexo principal de histocompatibilidade da classe II, sendo eles o HLA-DQ2 e HLA-DQ8, (CECILIO; BONATTO, 2015).

As varias maneiras de condições induzidas pelo glúten, está de acordo com a noção de que o sistema imunológico reage e lida com o fator ambiental desencadeador, que é a gliadina, (SAPONE *et al.*, 2011). A Gliadina tem atividade aglutinante, que reduz o conteúdo de F-actina, inibe o crescimento celular, induz a apoptose, altera o equilíbrio redox e provoca um rearranjo do citoesqueleto por uma via da zonulina e a perda de junção apertada (TJ) competência na mucosa gastrintestinal (Moron *et al.*, 2008).

Na SGNC, o envolvimento de DQ2-8 HLA não é singular; portanto, um mecanismo, que é desvinculado das células apresentadoras de antígenos e linfócitos T auxiliares, podem ser hipotetizados. Neste, no entanto, algumas evidências parecem apoiar esse ponto de vista. De fato, foi demonstrado que o fragmento de gliadina p31-43 pode induzir um deslocamento pró-inflamatório através da ativação do MyD88, um adaptador de TLRs e ambos MyD88 e TLRs foram envolvidos na patogênese do SGNC (SAPONE *et al.*, 2011; ARAYA *et al.*, 2016; LOSURDO *et al.*, 2016)

Sendo, a fração protéica do glúten solúvel em álcool é chamada de prolamina e a insolúvel de glutenina. Ambas são ricas nos aminoácidos glutamina e prolina, descreve Hill *et al.*, (2016).

O glúten ingerido por indivíduos geneticamente predispostos determina uma resposta inflamatória na mucosa do intestino. A transglutaminase tecidual, presente nessa mucosa, retira radicais amins das moléculas de glutamina, presentes no glúten, transformando-os em ácido glutâmico. Este último possui afinidade pelos haplótipos DQ2 e DQ8. A formação desse complexo induz a ativação de linfócitos T citotóxicos na lâmina própria intestinal, assim como de linfócitos B, que estimulam a produção de citocinas e autoanticorpos, provocando lesões em diversos tecidos, Hill *et al.*, (2016).

A SGNC mostra um padrão sorológico peculiar. Diferente da doença celíaca, antitransglutaminase e antiendomísio anticorpos são negativos, enquanto 50% dos pacientes com positividade de anticorpos nativos anti gliadina, (VOLTA *et al.*, 2012).

Do ponto de vista genético, metade dos indivíduos com SGNC expressa as moléculas de HLA DQ2/DQ8, Catassi *et al.*, (2013). Além disso, os pacientes com SGNC mostram uma moderada e suave inflamação da mucosa, caracterizada por aumento da infiltração IEL, com uma variável da imagem microscópica de um estado morfológico normal (classificação Marsh grau 0) para alterações leves (grau 1 do Marsh), como o intraepitelial linfocitose (> 25 IELs / 100 enterócitos) com mudanças irrelevantes na arquitetura villosa, Francavilla *et al.*, (2014).

4.2 Sensibilidade ao Glúten não Celíaco

A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) ou non-celiac gluten sensitivity (NCGS), é uma patologia de natureza não alérgica e não autoimune, e de importância crescente, mas as suas desordens associadas ao glúten ainda permanecem mal compreendidas (BAPTISTA, 2017).

O termo “sensibilidade ao glúten não-celíaca” é usado para descrever a presença de sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais associados à ingestão de glúten e que melhoram com sua exclusão, desde que os diagnósticos de Doença Celíaca e Alergia ao Trigo tenham sido afastados, (MANUSUETO *et al.*, 2014).

Apesar de haver discreto aumento de anticorpos anti gliadina e dos haplótipos HLA DQ2 ou DQ8 em pacientes com SGNC, nenhum desses testes pode ser usado para diagnóstico da SGNC, diz Mejer *et al.*, (2015). Embora a SGNC seja acionado pela ingestão de cereais que contêm glúten, o componente alimentar responsável por ela ainda não foi identificado e poderia envolver proteínas distintas do próprio glúten, como inibidores de amilase/tripsina (ATIs, na sigla em inglês) das proteínas dos cereais, (CATASSI *et al.*, 2013).

A SGNC pode ser mutlistêmica, provocando sinais e sintomas em vários sistemas do organismo. Em Catassi, (2015), diz que, a latência entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas é geralmente curta, de horas ou dias. Como ainda não há biomarcadores validados para diagnosticar a SGNC, o protocolo de diagnóstico continua complexo e se baseia em evidências de uma relação clara entre a ingestão de glúten e os sintomas clínicos.

Tabela 1. Manifestações clínicas da SGNC.

	Intestinais	Extraintestinais
Muito comuns	<i>Dor abdominal</i> <i>Inchaço</i>	<i>Mal-estar</i> <i>Cansaço</i>
Comuns	<i>Diarréia</i> <i>Dor epigástrica</i> <i>Náusea</i> <i>Aerofagia</i> <i>Refluxo gastroesofágico</i> <i>Estomatite aftosa</i> <i>Alteração dos hábitos intestinais</i> <i>Constipação</i>	<i>Dor de cabeça</i> <i>Ansiedade</i> <i>Confusão mental</i> <i>Dormência</i> <i>Dor em articulações/músculos</i> <i>Erupção cutânea/dermatite</i>
Indeterminados	<i>Hematoquezia</i> <i>Fissuras anais</i>	<i>Perda de peso</i> <i>Anemia</i> <i>Perda de equilíbrio</i> <i>Depressão</i> <i>Rinite/asma</i> <i>Aumento de peso</i> <i>Cistite intersticial</i> <i>Pelos encravados</i> <i>Oligomenorreia ou polimenorreia</i> <i>Sintomas sensoriais</i> <i>Distúrbio do padrão de sono</i> <i>Alucinações</i> <i>Variações de humor</i> <i>Autismo</i> <i>Esquizofrenia</i>

CATASSI *et al.*, (2015).

4.3 Doença Celíaca e Sensibilidade ao Glúten não Celíaco

A doença celíaca é agora definida como uma condição geneticamente predisposta auto-imune sistêmica caracterizada por a presença de uma combinação variável de glúten dependente enteropatia, outras manifestações clínicas, e anticorpos específicos de Doença Celíaca tais como transglutaminase anti-tecido anticorpos 2 (TG2-IgA e TG2-IgG) e anticorpos anti-endomisiais (EMAs), Fasano *et al.*, (2008).

Podendo ser sistêmica, imunomediada, desencadeada pelo glúten e suas prolaminas, em indivíduos geneticamente predispostos. Caracteriza-se pela combinação variada de manifestações clínicas, que regridem com a retirada do glúten da dieta. Sua prevalência é estimada em aproximadamente 1% da população mundial, (KRUPA-KOZAK, 2014).

A Doença Celíaca pode ir além do intestino e tem sido associado a muitos sintomas não gastrointestinais, sinais e sintomas como dermatite herpetiforme, baixa estatura, osteoporose, deficiência de ferro anemia, artrite, dores de cabeça, fadiga, anormalidades da

função hepática, mialgias, resultados adversos da gravidez, defeitos do esmalte dentário e outros como relata, Leffler *et al.*, (2015).

A prevalência de doenças autoimunes associadas à DC pode chegar a 5%, segundo, (LEBWOHL *et al.*, 2015). Entre elas incluem condições como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, diabetes melito tipo 1 e dermatite herpetiforme, (ELLI, 2012).

A DC também está relacionada com o aumento do risco para alguns tipos de neoplasia - há evidência para linfomas não-Hodgkin e, em menor escala, para adenocarcinomas do intestino delgado (TIO; ELFSTRÖM, 2012, 2012). Alguns pacientes com DC podem ser considerados como Doença Celíaca Refratária (DCR) quando os sintomas persistem, ou regridem após uma boa resposta anterior, apesar de uma rigorosa adesão à dieta sem glúten (DSG). DCR é definida como atrofia vilosa com hiperplasia da cripta e aumento do número de linfócitos T, persistindo por mais de 12 meses, apesar de uma DSG rígida, (BIAGI; CORAZZA, 2001).

Atualmente é bem colocado que a DC pode se apresentar em qualquer idade, com variações de manifestações clínicas e envolvendo múltiplos sistemas orgânicos, de maneira que os diagnósticos são comuns (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Geralmente, o diagnóstico da DC depende de alto grau de desconfiança clínica. Baseia-se na dosagem de anticorpos séricos e biópsia duodenal, que devem ser realizados durante dieta com glúten (LUDVIGSSON, 2014).

A adesão a uma dieta livre de glúten é crucial não apenas para a recuperação da mucosa e alívio dos sintomas, mas também para a prevenção de complicações como anemia, fraturas osteoporóticas e linfoma do intestino delgado, Garnier-Lengliné *et al.*, (2015).

Segundo a apresentação “clássica” da Sensibilidade ao Glúten Não Celíaco (SGNC), que mostra ser uma combinação de sintomas similares aos da síndrome do intestino irritável (SII), inclusive dor abdominal, inchaço, anomalias do funcionamento intestinal (diarréia ou constipação) e manifestações sistêmicas, tais como confusão mental, dor de cabeça, fadiga, dor nas articulações e nos músculos, dormência de pernas ou braços, dermatite (eczema ou erupção cutânea), depressão e anemia, relatou Sapone *et al.*, (2010).

Também definida como uma condição em que a ingestão de alimentos contendo trigo, centeio e cevada leva a um ou mais de uma variedades de imunológicas, morfológicas ou sintomáticas manifestações em pessoas nas quais a Doença Celíaca foi excluído, diz Ludvigsson *et al.*, (2013).

4.4 Diagnóstico e Tratamento da Sensibilidade ao Glúten não Celíaco

Na ausência de informações sensíveis e específicos testes de diagnóstico, bem como características clínicas bem definidas, o diagnóstico de SGNC continua sendo um diagnóstico de exclusão baseado em critérios subjetivos, segundo, Catassi *et al.*, (2013).

Mesmo sem características específicas, a SGNC é identificada principalmente por critérios negativos, (TONUTTI; BIZZARO, 2014).

São eles:

- Testes de alergia ao trigo negativo;
- Testes sorológicos para DC negativos na ausência de deficiência de IgA;
- Histologia duodenal sem critérios para DC.

O único pré-requisito positivo para o diagnóstico é a presença de sintomas causados pelo consumo de glúten e seu desaparecimento com DLG, (TONUTTI; BIZZARO, 2014). Embora não haja marcador específico para a doença, pode ser útil a dosagem do anticorpo anti gliadina IgG, (MANSUETO *et al.*, 2014)

Inicialmente para avaliar um paciente com suspeita de SGNC, devem ser solicitados anticorpos séricos (anti-tTG IgA, EMA, anti-DGP) em vigência de dieta com glúten, dosagem dos níveis séricos de IgE específica para o trigo⁴ e testes cutâneos para proteínas do trigo, (VAZQUEZ-ROQUE; OXENTENKO, 2015).

Algumas manifestações clínicas referentes à SGNC têm sido apontadas principalmente na população adulta e há poucos dados em Pediatria; pais de crianças com sintomas similares ao SGNC por suspeitarem de uma associação entre a ingestão de glúten e início ou piora dos sintomas acabam iniciando a dieta com restrição de glúten antes do diagnóstico concreto. Essa atitude não deve ser encorajada, pois pode dificultar a correta definição diagnóstica e pode levar a desnecessária restrição dietética, (HILL *et al.*, 2016).

Baseado em uma conferência realizada em Salerno, na Itália, foi estabelecida a realização de um questionário para auxiliar no diagnóstico da SGNC. O objetivo é avaliar a resposta clínica da dieta isenta de glúten em um paciente que não esteja realizando a restrição ou mediar as consequências da reintrodução do glúten naqueles que estão seguindo a dieta isenta. De acordo com o consenso, pacientes com dieta habitual devem ser avaliados com base no questionário (Tabela 1) que aborda sintomas intestinais e extraintestinais.

Tabela 2 - Questionário para diagnóstico da SGNC- Consenso Salerno

Sintomas	Basal	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Dor Abdominal							
Azia							
Regurgitação ácida							
Inchaço							
Náusea e vômitos							
Borborigmo							
Distensão Abdominal							
Eructação							
Aumento de *atolência							
Aumento da passagem de fezes							
Diminuição da passagem de fezes							
Fezes amolecidas							
Fezes duras							
Urgência defecatória							
Sensação de defecação incompleta							
Dermatite							
Cefaléia							
Brain fog							
Fadiga							
Adormecimento de membros							
Dor articular/ muscular							
Lesões orais							
Outros – especificar.							

Adaptado: CATASSI *et al.*, (2015).

O tratamento da SGNC é a dieta de isenção do glúten. Porém, ainda não é bem definido a rigidez na restrição alimentar. Também não é claro qual o tempo em que a dieta precisa ser implementada e como monitorar a resposta ao tratamento, Resende *et al.*, (2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biesiekierski *et al.*, relataram, em 2011, que o glúten causa sintomas gastrointestinais em indivíduos sem DC e sem SII pesquisados em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Dos 19 pacientes (68%) do grupo de glúten, 13 relataram que os sintomas não tinham controle adequado em comparação a seis dos 15 (40%) pacientes que receberam placebo. Segundo uma escala analógica visual, os participantes pioraram de forma significativa com o uso de glúten, após uma semana, em relação a sintomas gerais, dor, inchaço, consistência das fezes e cansaço.

No entanto, em estudo subsequente, o mesmo grupo de pesquisa chegou a conclusões diferentes com base nos resultados de outro ensaio duplo-cego, controlado com placebo, que incluiu 37 indivíduos com SII e SGNC, os participantes foram randomizados para um período de dieta de baixo teor de carboidratos fermentáveis de cadeia curta e má absorção (FODMAPs) e depois expostos a um desafio com proteína de glúten ou soro. A lista de FODMAPs inclui frutanos, galactanos, frutose e polióis contidos em diversos alimentos, inclusive trigo, vegetais e derivados de leite. Em todos os casos as queixas gastrointestinais melhoraram sistematicamente durante a ingestão reduzida de FODMAPs, mas pioraram de forma significativa com as dietas de proteína de glúten ou soro. Os resultados levantaram a possibilidade de que o efeito positivo da DSG nos pacientes com SII seja uma consequência não específica da redução da ingestão de FODMAPs, já que o trigo é uma das possíveis fontes desses elementos, Biesiekierski *et al.*, (2013).

Deve-se enfatizar que os FODMAPs não podem ser inteira e exclusivamente responsabilizados pelos sintomas dos indivíduos com SGNC, já que esses pacientes apresentam resolução dos sintomas com a adoção de uma DSG, embora continuem a ingerir FODMAPs de outras fontes, tais como legumes, (CATASSI, 2015).

Mas, o mecanismo pelo qual os FODMAPs estavam exercendo seus efeitos, foram então, estudado através de dois ensaios. Usando um modelo de ileostomia por, Barrett et al. (2010), onde foi confirmado que os FODMAPs, consumidos nas refeições, são mal absorvidos no intestino delgado. Curiosamente, a entrada de FODMAPs ao estoma, correlacionados com aumento do teor de água do produto, sugerindo um efeito osmótico dos carboidratos. Isso pode bem ser o mecanismo fisiológico que induz diarreia em alguns indivíduos.

Um, outro estudo de Ong *et al.*, (2010), realizou avaliação envolvida da respiração hidrogênio durante dietas de baixo e alto FODMAPs em pacientes com síndrome do intestino

irritável (SII) e voluntários saudáveis. Ingestão de uma dieta pobre em FODMAPs ocorreu à redução da produção de hidrogênio no ar saudável, nos voluntários e pacientes com SII com consequente redução nos escores de sintomas gastrointestinais na população de SII. Isto confirma a fermentação natural dos carboidratos de cadeia curta, tem seu papel na indução do inchaço, distensão, dor abdominal e flatulência excessiva.

Shepherd *et al.*, (2008), relata à evidência sobre a eficácia de uma dieta de baixo FODMAPs em um subgrupo de pacientes que sugere a hipótese de que alguns componentes do trigo diferente do glúten pode ser responsável por desencadear sintomas.

Entretanto, Gilson *et al.*, (2015) relatou, que há também acúmulo de evidências do possível papel dos chamados oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs, na sigla em inglês) na indução de manifestações intestinais similares às da SGNC, como inchaço e/ou diarreia.

Em, Husby *et al.*, (2012), realizou um estudo na Gastroenterologia Pediátrica Ambulatório do Departamento de Pediatria, incluiu 35 pacientes com DC que compareceram a consulta, SMUSP, São Paulo, Brasil, entre novembro de 2011 e Fevereiro de 2012. Esses pacientes eram crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de acordo com o DC consenso de 2012. Os pacientes ou sua família consideraram sua saúde como bom, muito bom ou ótimo (91,4%) quando comparado outras pessoas da mesma idade sem a doença. Cerca de 51,4% dos entrevistados tinham outra doença além DC, os mais citados foram: diabetes mellitus tipo 1 23% (n = 8), asma 14% (n = 5) e rinite e epilepsia 11,5% (ambos com quatro casos). A maioria dos pacientes (91,4%) não tinha conhecimento cerca de DC antes do diagnóstico, e 93,8% relataram que eles estavam sofrendo de sintomas característicos da doença (principalmente diarreia) por cerca de 23,6 meses antes do diagnóstico (DC: 24 meses).

Carroccio *et al.*, (2012), analisaram as fichas clínicas de todos os indivíduos com sintomas similares aos da SII e diagnóstico de SGNC utilizando um desafio duplo-cego, controlado com placebo, entre 2001 e 2011. Foram incluídos 276 pacientes com SGNC, identificando-se dois grupos que apresentavam características clínicas distintas: SGNC isolada e SGNC associada à hipersensibilidade a diversos alimentos. O grupo com SGNC apresentou maior frequência de anemia, perda de peso e intolerância ao trigo relatada pelo próprio paciente, atopia coexistente e alergia alimentar na primeira infância em comparação aos controles com SII. Houve também frequência mais elevada de testes com soro positivos para anticorpos antigliadina (AGA) IgG/IgA e ativação de basófilos por citometria em ensaio *in vitro*. As principais características histológicas dos pacientes com SGNC foram infiltração

de eosinófilos na mucosa duodenal e do cólon. Os pacientes com SGNC isolada mostraram características clínicas muito similares às observadas nos indivíduos com DC.

Outro estudo realizado por Bucci *et al.*, (2013), foram obtidos fragmentos de mucosa intestinal de pacientes com critérios para SGNC, e tais fragmentos foram incubados com peptídeos de gliadina; o mesmo foi feito com basófilos extraídos do sangue periférico. Não foi verificada expressão de marcadores inflamatórios na mucosa, nem ativação de basófilos. Existindo uma controvérsia na literatura sobre o papel central do glúten como gatilho principal para a ocorrência de sintomas em pacientes SGNC.

Mas, para Vasquez Roque *et al.*, (2013) e o de Volta U *et al.*, (2014) confirmaram a possibilidade de que a ingestão de glúten cause sintomas gastrointestinais similares aos da SII em pacientes que não apresentam DC.

Estudo de Carroccio *et al.*, (2012), relatou a presença freqüente de anemia, perda de peso, uma história de alimentos alergia na infância e doenças atópicas coexistentes no trigo pacientes sensíveis em comparação com controles SII.

Um possível marcador potente para o futuro é o depósitos intestinais de IgA anti-TG2. Ressaltou o estudo de Not *et al.*, (2011), que esses depósitos foram identificados em 68% dos potenciais pacientes com SGNC negativos para ambos anticorpos anti-TG2 e anormalidades intestinais, os valores foram significativamente maiores nos pacientes sintomáticos que respondeu a uma DSG. Podendo ser marcadores histopatológicos para SGNC, embora a DC latente desses pacientes não foram excluídos.

Na maioria dos casos os sintomas associados com SGNC são subjetivos, e podem incluir tanto sintomas gastrointestinal bem como extraintestinais. Condições Neurológicas mais severas e psiquiátricas, incluindo esquizofrenia e cerebelo ataxia, também foram atribuídas a SGNC (FORD, 2009; DICKERSON *et al.*, 2010).

Uma pesquisa realizada por Batista *et al.*, (2012), sobre o transtorno espectro autista (TEA) observou o possível efeito da dieta sem glúten e sem caseína (DSGSC) nas crianças com autismo não se deve à DC subjacente, já que a associação entre as duas condições nunca foi claramente confirmada por estudos sorológicos de triagem. Levantou-se a hipótese de que no TEA ocorra o aumento da permeabilidade intestinal, também denominado de “síndrome do intestino permeável”, faça parte da cadeia de eventos que permitem que esses peptídeos atravessem a membrana intestinal, entrem na circulação sanguínea e cruzem a barreira hematoencefálica, afetando o sistema opioide endógeno e a neurotransmissão dentro do sistema nervoso.

Relevou que o excesso de opioides resultante leve a comportamentos observados no TEA, e a retirada de tais substâncias da dieta os peptídeos opioides formados pela quebra incompleta de alimentos que contêm glúten e caseína, poderia determinar mudanças nos comportamentos autistas, relata (MARCASON, 2009).

Um, outro estudo de Genuis e Lobo, (2014), relataram sobre uma paciente que, aos 4 ou 5 anos de idade, começou a apresentar problemas gastrointestinais recorrentes, além do início de frequentes alucinações visuais e auditivas. Tais episódios ocorriam quase diariamente e eram “apenas parte da vida” (segundo a paciente). À medida que crescia, as alucinações se tornaram um fator bastante perturbador para ela, impossibilitando-a de se concentrar adequadamente na escola ou de estudar para os exames finais. As alucinações e também os sintomas gastrointestinais continuaram ao longo da infância e da adolescência, levando a paciente a perder um número considerável de aulas. Já adulta, durante a frequência a palestras sobre nutrição, foi apresentada à idéia da sensibilidade ao glúten e decidiu abster-se dele em sua dieta. Após a eliminação do glúten, os sintomas gastrointestinais e as alucinações desapareceram completamente, e a paciente logo sentiu melhora da capacidade de concentração. Quando era novamente exposta ao glúten, a reincidência ocorria, de forma sistemática, após um período de 3 a 5 horas, e o resultado eram desorientação significativa e distanciamento da realidade. Na consulta de seguimento (após mais de 12 meses de tratamento com DSG), a paciente, que não se expusera mais ao glúten, já não apresentava sintomas nem queixas gastrointestinais ou neuropsiquiátricas (GENUIS; LOBO, 2014),

O artigo de Vazquez-Roque *et al.*, (2013), apresentaram uma análise de 45 pacientes ingerindo glúten com predominância de diarreia, síndrome do intestino irritável (SII) que foram colocado aleatoriamente em dieta contendo glúten (DCG) ou dieta sem glúten (DSG), para a qual o alimento foi fornecido, para determinar se houve diferenças em múltiplos pontos finais na estrutura e função intestinal. De fato, diferenças foram observadas nos índices relacionados ao permeabilidade, e estes pareciam ser exagerados nos pacientes que expressam HLA-DQ2 e/ou -DQ8. A conclusão do estudo foi que "o glúten altera a função de barreira".

A escassez de estudos faz com que ainda existam dúvidas, se SGNC é uma condição permanente (como DC) ou temporária (como AT). Além disso, não há evidências de que a exclusão de centeio ou cevada seja necessária na SGNC, (RESENDE *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

A SGNC é uma patologia muito nova, porém, existente em várias pessoas. Na última década cresceu o número de pacientes sendo relacionados à SGNC e o número de estudos publicados aumentou. O diagnóstico da SGNC ainda é mal definido e em geral inclui manifestações gastrointestinais similares às da Síndrome do Intestino irritável (SII) e sintomas neurológicos, como confusão mental e dor de cabeça. Apesar de não ter ainda biomarcador(es) validado(s) para diagnosticar a SGNC, as descrições de diagnósticos contido no presente artigo, podem ajudar a otimizar o tratamento clínico, a evitar o auto-diagnóstico e a trazer progresso ao conhecimento sobre a SGNC. Seu tratamento com dieta sem glúten (DSG) pode melhorar de forma considerável a qualidade de vida desses pacientes. Considerando que existe uma relação positiva e clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas, podendo ter confirmação mais avançadas por meio de pesquisas com glúten, duplo-cego e controles com placebo, sendo de suma importância para o diagnóstico e tratamento de SGNC. Faz se necessário pesquisas e estudos mais avançados onde possa identificar e a validar biomarcador(es) para compreender a patogênese da SGNC, e estabelecer a intensidade desse quadro clínico.

REFERÊNCIAS

- ARAYA, R. E., CASTRO, M. F. G., CARASI, P. *et al.* “Mechanisms of innate immune activation by gluten peptide p31-43 in mice,” *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 311, no. 1, pp. G40–G49, 2016.
- BATISTA, I. C., GANDOLFI, L., NOBREGA, Y. K. *et al.* Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuro- psiquiatr* 2012;70:28–33.
- BATISTA, I. C., GANDOLFI, L., NOBREGA, Y. K., *et al.* Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuro- psiquiatr* 2012;70:28–33.
- BAPTISTA, C. G. Diagnóstico diferencial entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não-celíaca: uma revisão. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. 2, p. 46-57, 2017.
- BIAGI, F., CORAZZA, G. R. Defining gluten refractory enteropathy. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2001; 13:561–5.
- BIESIEKIERSKI, J. R., NEWNHAM, E. D., IRVING, P. M., *et al.* Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508–514.
- BIESIEKIRSKI, J. R., PETERS, S. L., NEWNHAM, E. D., *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non- celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145, 320–328.
- BUCCI, C., ZINGONE, F., RUSSO, I., *et al.* Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1294-1299.
- CARROCCIO, A., MANSUETO, P., IACONO, G., *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo- controlled challenge: exploring a new clinical entity. **Am J Gastroenterol** 2012;107:1898–1906.
- CATASSI, C., BAI, J. C., BONAIZ, B., *et al.* Sensibilidade ao glúten não celíaco: a nova fronteira de transtornos relacionados com glúten. *Nutrientes* 2013, 5 (10), 3839-3853. DOI: 10.3390 / nu5103839.
- CATASSI, C., ELLI, L., BONAIZ, B. *et al.* Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts’ Criteria. *Nutrientes* 2015;7: 4966–4977.
- CATASSI, C. Sensibilidade ao glúten. *Ann Nutr Metab* 2015;67(suppl 2):16–26

CECILIO, L. A., BONATTO, M. W. Prevalência do hla dq2 e dq8 em pacientes portadores da doença celíaca, nos seus familiares e na população geral. ABCD Arq. Bras. Cir. Dig. Artigo Original, 2015; 28(3):183-185.

COOPER, B. T., HOLMES, G. K., FERGUSON, R., *et al.* “Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease”. Gastroenterology 1981; 81: 192-194 [PMID: 7239119]

CUPPARI, L. **Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto**. 2. edição. rev. e ampl. – Barueri, SP: Manole, 2005.

ELLI, L., BONURA, A., GARAVAGLIA, D., *et al.* Immunological Comorbidity in Coeliac Disease: Associations, Risk Factors and Clinical Implications. **J Clin Immunol** 2012;32:984-990.

ELFSTRÖM, P., GRANATH, F., WEIMIN, Y., *et al.* Low Risk of Gastrointestinal Cancer Among Patients With Celiac Disease, Inflammation, or Latent Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:30-36.

FASANO, A., SAPONE, A., ZEVALLOS, V., *et al.* Nonceliac gluten sensitivity. Gastroenterology. 2015 May;148(6):1195-204. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.049. Epub 2015 Jan 9.

FASANO, A., ARAYA, M., BHATNAGAR, S. *et al.* Federation Of international societies of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition consensus report on celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2008;47(2):214–219.

FAITH, D., CASSIE, S., ANDREA, O., *et al.* Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. Biol Psychiatry 2010;68:100-104.

FERGUSON, A. New perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: evolution of a working clinical definition. J Int Med, 240:315, 1996.

FORD, R. P. The gluten syndrome: a neurological disease. Med Hypotheses 2009;73:438-440.

FRANCAVILLA, R., CRISTOFORI, F., CASTELLANETA, S. *et al.* “Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children.” **Journal of Pediatrics**, vol. 164, no. 3, pp. 463–467.e1, 2014.

GARNIER-LENGLINÉ, H., CERF-BENSUSSAN, N., RUEMMELE, F. M. Celiac disease in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39 (5):544–51.

GENUIS, S. J. Sensitivity related illness: the escalating pandemic of allergy, intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ.* 2010; 408:6047.

GIBSON, P. R., VARNEY, J., MALAKAR, S., *et al.* Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158–1174.

HILL, I. D., FASANO, A., GUANDALINI, S., *et al.* NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. **Jornal de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição**: julho de 2016 - Volume 63 - Edição 1 - p.

HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I. R., *et al.* 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.

JONEJA, J. M.V. Dealing with food allergies: a practical guide to detecting culprit foods and eating a healthy, enjoyable diet. Boulder, CO: Bull Publishing Company; 2003.

KRUPA-KOZAK, U. Pathologic bone alterations in celiac disease: eTiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014 Jan;30(1):16-24.

LEFFLER, D. A., GREEN, P. H. R., FASANO, A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2015;12:561–71.

LUDVIGSSON, J. F. A., LEFFLER, D. A., BAI, J. C., *et al.* The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.

LUDVIGSSON, J. F., BAI, J. C., BIAGI, F., *et al.* Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-1228.

LEBWOHL, B., LUDVIGSSON, J. F., GREEN, P. H. R. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015;351:h4347.

LOSURDO, G., GIORGIO, F., PISCITELLI, D., *et al.* “May the assessment of baseline mucosal molecular pattern predict the development of gluten related disorders among microscopic enteritis?,” **World Journal of Gastroenterology**, vol. 22, no. 35, pp. 8017–8025, 2016.

MARCASON, W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J Am Diet Assoc* 2009;109:572.

MANSUETO, P., SEIDITA, A., D’ALCAMO, A., *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity: Literature Review. *J Am Coll Nutr.* 2014;33(1):39-51.

MEIJER, C. R., SHAMIR, R., MEARIN, M. L. Coeliac disease and noncoeliac gluten sensitivity. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2015 Apr;60(4):429-32.

MORON, B., BETHUNE, M. T., COMINO, I., *et al.* Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS One* 2008, 3:e2294

NOT, T., ZIBERNA, F., VATTA, S., *et al.* Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut* 2011;60:1487-1493.

ONG, D. K., MITCHELL, S. B., BARRETT, J. S. *et al.* Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. **J Gastroenterol Hepatol** (2010) 25: 1366–1373.

PHILIPPI, S. T. **Nutrição e técnica dietética.** 2ª ed. rev. e atual. – Barueri, SP: Manole, 2006.

RUBIO-TAPIA, A., HILL, I. D., KELLY, C. P. *et al.* American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-677.

RESENDE, G. V. P., SILVA, M. L. N., SCHETTINO, M. C. G., *et al.* Doenças Relacionadas ao Glúten. Artigo de revisão, 2017. Disponível em: <https://site.medicina.ufmg.br/gastroped/wp-content/uploads/sites/58/2017/12/doencas-relacionadas-ao-gluten-20-12-2017.pdf> . Acesso em: 06/02/2018.

SAPONE, A., LAMMERS, K. M., MAZZARELLA, G., *et al.* Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:75–80.

SAPONE, A., BAI, J. C., CIACCI, C. *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.

SHEPHERD, S. J., PARKER, F. C., MUIR, J. G., *et al.* Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771 [PMID: 18456565 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.058]

TIO, M., COX, M. R., ESLICK, G. D. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:540-551.

TONUTTI, E., BIZZARO, N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:472-476.

VOLTA, U., TOVOLI, F., CICOLA, R. *et al.* “Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance),” **Journal of Clinical Gastroenterology**, vol. 46, no. 8, pp. 680–685, 2012.

VAZQUEZ-ROQUE, M., OXENTENKO, A. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(9):1272-1277.

VOLTA, U., BARDELLA, M. T., CALABRÒ, A. *et al.* Study group for non-celiac gluten sensitivity: An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.

VAZQUEZ-ROQUE, M. I., CAMILLERI, M., SMIRK, T. *et al.* A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903–911.

WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007 Apr;24(2):115-9. Epub 2006 Sep 7.

XING, Y., MORGAN, S. L. Celiac disease and metabolic bone disease. **J Clin Densitom.** 2013 Oct-Dec;16(4):439-44.

SENSITIVITY TO NON-CELIAC GLUTEN: diagnosis and treatment.

ABSTRACT

The term "non-celiac gluten sensitivity" is used to describe the presence of gastrointestinal and / or extraintestinal symptoms associated with gluten intakes and which improve with their exclusion. But, many people have restricted their diet, can undergo medical or professional treatment, may have nutritional impairment. The objective of this study is to provide a review on sensitivity to non-celiac gluten (NCGS), diagnosis and how its treatment may occur, to help in understanding this recent pathology. The edited database was published in 1981 and 2017, archived in databases such as "Scielo", "PubMed" and "ScienceDirect" in both Portuguese and English, giving priority to studies describing the adverse conditions of the virus infection of the endocrine gland and its dietary restriction. The presence of symptoms is related to gastrointestinal manifestation and the onset of symptoms, including gastrointestinal manifestations with Irritable Bowel Syndrome (IBS) and neurological symptoms, confusion and headache. With placebo, double-blind and placebo controls, being important for the diagnosis and treatment of (NCGS). The biomarkers validated and were able to understand the pathogenesis of NCGS, and to establish a picture of this clinician.

KEY WORD: "Gluten Sensitivity", "Gluten Free Diet", "Celiac Disease", "Gluten Allergy" ("Gluten Allergy").