

Sensibilidade ao glúten

Carlo Catassi

Departamento de Pediatria, Universidade Politécnica de Marche, Ancona, Itália

Mensagens principais

- A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma síndrome caracterizada por sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de alimentos que contêm glúten em indivíduos não afetados por doença celíaca (DC) nem por alergia ao trigo.
- Evidências indiretas sugerem que a SGNC é mais comum que a DC, e esta afeta cerca de 1% da população geral.
- O diagnóstico da SGNC se baseia no estabelecimento de uma relação de causa e efeito clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas por meio de um desafio padronizado, duplo-cego e controlado com placebo.

Palavras-chave

Distúrbios relacionados à ingestão de glúten · Intolerância alimentar · Trigo · Síndrome do intestino irritável · Autismo · Psicose

Resumo

A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma síndrome caracterizada por sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de alimentos que contêm glúten em indivíduos não afetados por doença celíaca (DC) nem por alergia ao trigo. A prevalência da SGNC ainda não está claramente definida, e evidências indiretas sugerem que seja ligeiramente mais comum que a DC, pois esta última afeta cerca de 1% da população geral. A SGNC foi principalmente descrita em adul-

tos, sobretudo entre mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos. No entanto, também houve relatos de séries de casos pediátricos. Como a SGNC pode ser transitória, a tolerância ao glúten precisa ser reavaliada ao longo do tempo nos pacientes que apresentam essa condição. A SGNC se caracteriza por sintomas que em geral ocorrem pouco após a ingestão de glúten, desaparecem com a suspensão de seu uso e reaparecem horas/dias após o desafio com glúten. A apresentação “clássica” da SGNC é uma combinação de sintomas similares aos da síndrome do intestino irritável (SII), inclusive dor abdominal, inchaço, anomalias do funcionamento intestinal (diarreia ou constipação) e manifestações sistêmicas 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. Nos últimos anos diversos estudos investigaram a relação entre ingestão de alimentos que contêm glúten e aparecimento de sintomas/distúrbios neurológicos e psiquiátricos, tais como ataxia, neuropatia periférica, esquizofrenia, autismo, depressão, ansiedade e alucinações (denominadas de psicose do glúten). O diagnóstico de SGNC deve ser considerado no caso de pacientes com queixas intestinais e/ou extraintestinais persistentes que apresentam resultados normais relativos aos marcadores sorológicos de DC e de alergia ao trigo cujas dietas contêm glúten e que em geral relatam piora dos sintomas após a ingestão desse tipo de alimento. A SGNC não deve constituir um diagnóstico de exclusão apenas. Não há, infelizmente, nenhum biomarcador sensível e específico o bastante para fins diagnósticos. Assim, o diagnóstico de SGNC baseia-se hoje no estabelecimento de uma relação de causa e efeito clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas por meio de um desafio padronizado, duplo-cego e controlado com placebo.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introdução

A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma síndrome caracterizada por sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de alimentos que contêm glúten em indivíduos não afetados por doença celíaca (DC) nem por alergia ao trigo [1-2]. A terminologia que dá nome à SGNC ainda é motivo de debate e poderia ser alterada no futuro para “sensibilidade ao trigo não celíaca”, embora isso exclua os cereais que contenham glúten e possivelmente sejam prejudiciais, como a cevada e o centeio. Embora os primeiros casos de SGNC tenham sido relatados na década de 1970 [4-5], a entidade foi redescoberta recentemente, após a publicação de um trabalho de Sapone *et al.* [6], em 2010, que descreveu as características clínicas e patofisiológicas da SGNC. Desde então, o número de artigos sobre o tema cresceu exponencialmente, assim como o número de pessoas tratadas com dieta sem glúten (DSG) devido a uma ampla gama de sintomas ou quadros.

A prevalência de SGNC ainda não está claramente definida. Nos EUA e no Reino Unido mais de 10% dos adultos iniciam atualmente o tratamento com DSG por motivos distintos (e diferentes durações). No entanto, muitos desses casos têm autodiagnósticos não verificados por médicos [7]. Evidências indiretas sugerem que a SGNC “verdadeira” é ligeiramente mais comum que a DC [8], e esta afeta cerca de 1% da população geral [9]. A SGNC foi descrita principalmente em adultos, sobretudo entre mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos. No entanto, há também relatos de uma série de casos pediátricos [10-11].

Embora a SGNC seja acionada 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 [3]. 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 [12]. Lamentavelmente a SGNC e a intolerância aos FODMAPs podem apresentar certo nível de sobreposição, já que os alimentos ricos em glúten, sobretudo o trigo, também contêm teor elevado de FODMAPs. Ao contrário do que ocorre com a DC, ainda não se identificaram os fatores de predisposição genética dos pacientes à SGNC. Os mecanismos da doença também continuam sem elucidação. Dados experimentais parecem indicar a possível influência de uma resposta inata anormal induzida pelo trigo, além de alterações da permeabilidade do intestino delgado (intestino permeável), o que leva à absorção excessiva de peptídeos derivados do glúten [3,6,13].

Tabela 1. Manifestações clínicas da SGNC (de Catassi *et al.* [39]).

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

O quadro clínico da SGNC pode ser multissistêmico, e houve relatos de uma gama de sinais e sintomas associados a essa condição (Tabela 1). 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. O tratamento da SGNC tem como base uma DSG celíaca, embora não se saiba se é ou não necessário evitar estritamente todos os produtos relacionados ao glúten. Como a SGNC pode ser transitória, a tolerância ao glúten dos pacientes precisa ser reavaliada ao longo do tempo.

No presente artigo, focarei os aspectos clínicos da SGNC, além de estratégias que podem ajudar na realização de um diagnóstico positivo, que não se baseie apenas na exclusão de outros distúrbios relacionados à ingestão de glúten.

Quadro clínico

A SGNC se caracteriza por sintomas que em geral ocorrem pouco após a ingestão de glúten, desaparecem com a suspensão de seu uso e reaparecem horas ou dias após o desafio com glúten.

A apresentação “clássica” da SGNC é uma combinação de sintomas similares aos da síndrome do intestino irritável (SII), inclusive dor abdominal, inchaço, anomalias do funcionamento intestinal (diarreia 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 (Tabela 1). Quando atendidos em clínicas especializadas, muitos pacientes com SGNC já relatam a relação causal entre a ingestão de alimentos que contêm glúten e a piora dos sintomas. Entre as crianças, a SGNC se manifesta com sintomas similares aos da SII, tais como dor abdominal e diarreia crônica, enquanto as manifestações extraintestinais parecem menos frequentes (o sintoma extraintestinal mais comum é cansaço) [6,8,10,13].

Nos últimos anos diversos estudos investigaram a relação entre a ingestão de alimentos que contêm glúten e o aparecimento de sintomas/distúrbios neurológicos e psiquiátricos, tais como ataxia, neuropatia periférica, esquizofrenia, autismo, depressão, ansiedade e alucinações, conforme se discutirá nos próximos parágrafos.

SGNC e SII: uma relação multifacetada

A possibilidade de que a ingestão de glúten cause sintomas gastrointestinais similares aos da SII em pacientes que não apresentam DC foi confirmada por diversos estudos [6,8,13,14].

Biesiekierski *et al.* [15] 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 [15]. 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

relatada pelo próprio paciente [16]. 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. 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. A lista de FODMAPs inclui frutanos, galactanos, frutose e polióis contidos em diversos alimentos, inclusive trigo, vegetais e derivados de leite. 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 [16]. No entanto, 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.

Os FODMAPs não podem ser inteira e exclusivamente responsabilizados pelos sintomas dos indivíduos com SGNC

Carroccio *et al.* [17] 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 anti gliadina (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. Os pacientes com sensibilidade a diversos alimentos mostraram características clínicas similares às observadas nos indivíduos alérgicos. Com base nesses dados, os autores sugeriram a existência de duas populações distintas de indivíduos com SGNC: uma delas com características mais similares às da DC e a outra com características indicativas de alergia alimentar [17].

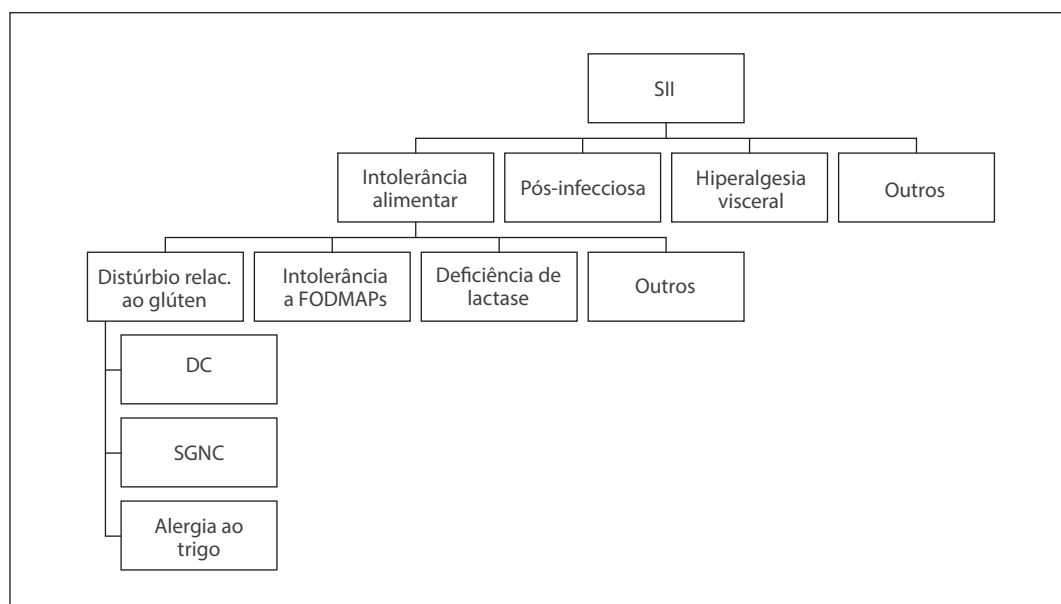


Figura 1. Classificação patofisiológica da SII.

Em resumo, esses novos estudos parecem indicar que a patofisiologia da SII é muito mais complexa do que se pensava anteriormente e pode envolver fatores diferentes e não mutuamente exclusivos relacionados à alimentação (glúten, FODMAPs etc.) em conjunto com agentes microbiológicos e componentes genéticos e psicossomáticos (Figura 1). Segundo esse ponto de vista, diversos casos “idiopáticos” de SII podem ter solução terapêutica com o planejamento de um algoritmo de diagnóstico detalhado.

Sensibilidade ao glúten e autismo

As pesquisas sobre os efeitos da dieta e da nutrição no transtorno do espectro autista (TEA) aumentaram nas últimas duas décadas, sobretudo em termos de sintomas de hiperatividade e atenção. Uma das intervenções mais populares em relação ao TEA é a dieta sem glúten e sem caseína (DSGSC). O possível efeito da 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 [18]. Levantou-se a hipótese de que alguns sintomas podem ser causados por peptídeos opioides formados pela quebra incompleta de alimentos que contêm glúten e caseína. Suspeita-se de que no TEA 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 (Figura 2). Acredita-se que o excesso de opioides resultante leve a comportamentos observados no TEA, e a retirada de tais substâncias da dieta

poderia determinar mudanças nos comportamentos autistas [19]. A conexão entre intestino permeável e autismo alimenta um grande debate na comunidade científica que está longe de ser resolvido.

Um estudo recente relatou elevada porcentagem de valores anormais no teste de permeabilidade intestinal (conforme estabelecido pela razão lactulose/manitol [L/M]) entre pacientes com autismo e seus parentes em comparação a indivíduos normais. Os pacientes com autismo que relataram a ingestão de DSGSC apresentaram valores significativamente mais baixos no teste de permeabilidade intestinal em comparação aos que adotavam dieta sem restrições e aos controles [20]. No entanto, Robertson *et al.* [21] não detectaram nenhuma alteração da permeabilidade intestinal em uma pequena coorte de crianças com TEA. Em outro estudo, nem a razão L/M nem os índices comportamentais foram diferentes entre os grupos expostos a glúten/laticínios ou placebo. As alterações observadas foram consideradas pequenas e sem significância clínica. No entanto, o estudo admitiu ter apresentado número de pacientes insuficiente para demonstrar diferenças pequenas [22]. A observação de anticorpos de tipo IgG dirigidos contra antígenos alimentares é considerada uma evidência indireta do aumento da permeabilidade intestinal. Crianças autistas apresentam níveis significativamente mais elevados de AGA IgG (mas não de IgA) em comparação aos controles saudáveis, sobretudo aquelas que têm sintomas gastrointestinais [23]. Estudos recentes confirmaram esses achados e também relataram aumento dos anticorpos dirigidos a diversos outros alérgenos alimentares, inclusive caseína e leite integral [24].

Apesar da popularidade, a eficácia da DSGSC na me-

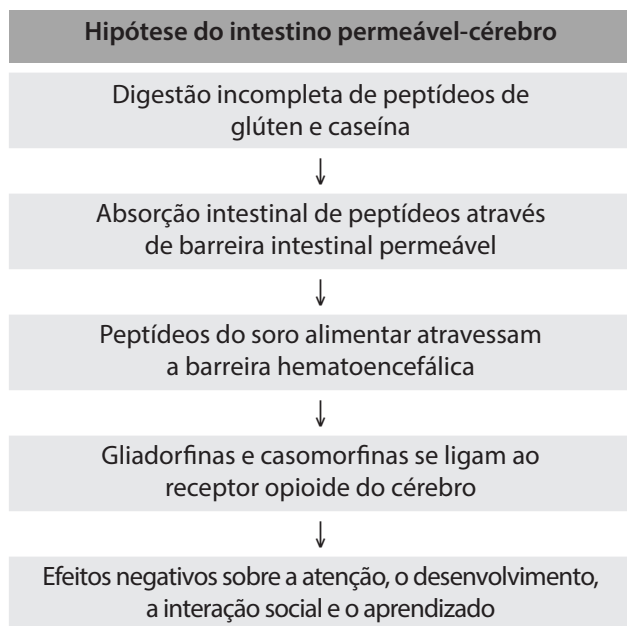


Figura 2. Mecanismo sugerido da conexão entre ingestão de glúten/caseína e efeitos negativos na função cerebral.

lhora do comportamento autista ainda não foi comprovada. Uma análise Cochrane feita em 2008 relatou que apenas dois pequenos ensaios randomizados e controlados pesquisaram os efeitos da DSGSC em crianças com TEA (n=35). Houve apenas três efeitos significativos do tratamento em favor da intervenção na dieta: traços autistas gerais com diferença média (DM) igual a -5,60; isolamento social com DM igual a -3,20; e capacidade geral de comunicação e interação com DM igual a 1,70. Além disso, três desfechos não mostraram diferenças entre os grupos de tratamento e de controle, enquanto não foi possível analisar as diferenças de dez desfechos porque os dados apresentavam desvios. A análise concluiu que as evidências de eficácia dessas dietas se revelaram fracas, sendo necessários novos ensaios randomizados e controlados de grande escala e de boa qualidade [25]. Conclusões similares foram obtidas por uma análise sistemática recentemente publicada sobre o tratamento de crianças autistas com DSGSC [26].

Um estudo randomizado e controlado de duas etapas sobre DSGSC em crianças com TEA realizado por Whiteley *et al.* [27] relatou recentemente melhora significativa do grupo em relação a comportamentos autistas centrais e relacionados após oito e 12 meses de dieta. Os resultados apresentaram alteração menos dramática entre as crianças que seguiam a dieta havia oito meses e aquelas que a seguiam havia 24 meses, o que possivelmente reflete efeito platô [27]. As análises indicaram diversos fatores como potencialmente pertinentes a respostas positivas à intervenção na dieta em termos de apresentação de sintomas. Observou-se que a idade foi o indicador mais forte de resposta, e

os participantes de 7 a 9 anos aparentemente tiraram maior proveito da intervenção na dieta [28]. Os dados anteriores sugerem que a retirada do glúten da dieta talvez afete positivamente o desfecho clínico de algumas crianças com diagnóstico de TEA, e isso indica que o autismo pode fazer parte do espectro da SGNC pelo menos em alguns casos.

Por outro lado, realizou-se recentemente um ensaio randomizado e controlado, duplo-cego, sobre 74 crianças com TEA que apresentavam grave comportamento inadequado e aumento dos níveis de proteína de ligação de ácidos graxos intestinais (I-FABP, na sigla em inglês), um marcador de dano aos enterócitos, na urina para testar a possível “toxicidade” do glúten e da caseína. Os indivíduos que seguiam dieta normal foram randomizados para receber um suplemento de glúten/caseína ou placebo durante sete dias. A administração de glúten/caseína em crianças com TEA por uma semana não aumentou o comportamento inadequado, a gravidade dos sintomas gastrointestinais nem a excreção urinária de I-FABP [29].

Em conclusão, novos estudos são necessários para esclarecer a possível ligação entre ingestão de glúten e autismo. As pesquisas são particularmente importantes para identificar os fenótipos com base na melhor resposta e na ausência de resposta a modificações da dieta e para avaliar quaisquer correlações biológicas antes de considerar uma intervenção na dieta.

SGNC e outros transtornos psiquiátricos

Observou-se uma associação entre esquizofrenia e DC em relatos que remontam aos anos 1960 [30]. Em 1986 um ensaio controlado e duplo-cego com 24 pacientes sobre dieta sem glúten/dieta com carga de glúten conduzido por Vlissides *et al.* [31] demonstrou alterações do perfil de sintomas de pacientes esquizofrênicos como resposta à exclusão de glúten da dieta. Por outro lado, um pequeno estudo cego conduzido por Potkin *et al.* [32] não demonstrou diferenças no estado clínico de oito pacientes esquizofrênicos internados em um desafio com glúten de cinco semanas (segundo mensuração pela Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica). Um estudo posterior de Storms *et al.* [33] testou 26 pacientes esquizofrênicos internados em uma ala psiquiátrica que receberam dietas sem glúten ou ricas em glúten. Não se observaram diferenças de desempenho entre os grupos em uma bateria de testes psicológicos. Um estudo recente que utilizou amostras de sangue (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* [CATIE]) observou que 5,5% dos indivíduos com esquizofrenia apresentavam nível elevado de anticorpos anti-tTG (em comparação a 1,1% da amostra de controles saudáveis) e 23,1% deles apresentavam positividade para AGA IgG em comparação a 3,1% dos controles. É interessante observar que grande proporção dos indivíduos positivos para transglutaminase (tTG) eram negativos para anticorpos antiendomísios (EMA), o que leva a questionar a possibilidade de que a positividade para tTG

tenha relação com DC. De fato, apenas 2% dos pacientes esquizofrênicos atendiam aos critérios de diagnóstico de DC (positivos tanto para anti-tTG quanto para EMA), o que leva a questionar o papel da DC na esquizofrenia [34]. Estudos adicionais revelaram que a maioria dos indivíduos positivos para tTG era positiva para tTG-6, e isso sugere que tais anticorpos eram mais biomarcadores de neuroinflamação do que de DC [35]. Esse estudo indicou a existência de uma resposta imunológica específica do glúten em alguns dos pacientes, provavelmente relacionada à SGNC. Outros estudos confirmaram a elevada prevalência de AGA entre os pacientes com esquizofrenia [36]. No entanto, o mecanismo exato subjacente à melhora observada nos sintomas de alguns pacientes tratados com DSG continua sem elucidação.

Genius e Lobo [37] fizeram, em 2014, seu relato 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 ideia 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 [37].

Um relato de caso similar foi recentemente publicado por nosso grupo. Descrevemos o histórico clínico de uma menina de 14 anos atendida em nossa clínica de gastroenterologia ambulatorial devido a sintomas psicóticos aparentemente associados ao consumo de glúten. Dois anos antes, ela havia passado a apresentar, cada vez com mais frequência, um quadro de irritabilidade, relatando dores de cabeça diárias e dificuldade de concentração. Os sintomas pioraram, com dor de cabeça grave, problemas de sono e alterações de comportamento, além de diversas crises de choro sem motivo aparente e apatia. Os sintomas psiquiátricos também se agravaram, e ela começou a ter alucinações complexas que envolviam cenas vívidas com parentes (ouvia a irmã e o namorado durante brigas sérias) ou sem eles (via pessoas que saíam da TV para segui-la e assus-

tá-la) e visões hipnagógicas quando relaxava ao deitar-se. Exames neurológicos e clínicos precisos apresentaram resultados normais. Iniciou-se tratamento com olanzapina, mas os sintomas psicóticos persistiam. Em novembro de 2013, devido a sintomas gastrointestinais e perda de peso, a paciente consultou um nutricionista que recomendou DSG para tratar os sintomas. Inesperadamente, após uma semana desse tratamento, não apenas os sintomas gastrointestinais como também os psiquiátricos melhoraram de forma considerável. Após alguns meses, um desafio com glúten duplo-cego e controlado com placebo confirmou definitivamente o diagnóstico de SGNC. Durante o segundo dia do desafio com farinha de trigo, a paciente apresentou dor de cabeça, halitose, distensão abdominal, transtornos de humor, fadiga e problemas de concentração, além de três episódios de alucinações graves (que foram gravados em vídeo). Ela se recusou a dar prosseguimento ao desafio com glúten e voltou à DSG, com regressão completa e persistente de todos os sintomas após uma semana. Nosso relatório de caso confirma a existência de uma “psicose de glúten” como possível manifestação da SGNC [38].

O diagnóstico de SGNC se baseia no estabelecimento de uma relação clara de causa e efeito entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas

A caminho do diagnóstico positivo de SGNC

O diagnóstico de SGNC deve ser considerado no caso dos pacientes com queixas intestinais e/ou extraintestinais persistentes que apresentam resultados normais em relação aos marcadores sorológicos de DC e alergia ao trigo com dietas que contêm glúten e que em geral relatam piora dos sintomas após a ingestão de alimentos ricos em glúten. A Tabela 2 apresenta as principais características de SGNC, DC e alergia ao trigo que podem ajudar a diferenciar essas formas distintas de distúrbios relacionados à ingestão de glúten. No entanto, a SGNC não deve ter diagnóstico feito apenas por exclusão. Não há, infelizmente, nenhum biomarcador bastante sensível e específico para atender a fins diagnósticos. O diagnóstico de SGNC se baseia, portanto, no estabelecimento de uma relação clara de causa e efeito entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas. A confirmação do diagnóstico de SGNC deve ter dois objetivos: 1) avaliar a resposta clínica à DSG; e 2) medir o efeito da reintrodução da ingestão de glúten após um período de tratamento com DSG. A padronização do procedimento de diagnóstico foi publicada recentemente por um grupo de especialistas em distúrbios relacionados ao glúten internacionalmente reconhecidos e será em breve aqui resumida [39].

Tabela 2. Características distintas de DC, alergia ao trigo e SGNC

	DC	SGNC	Alergia ao trigo
Intervalo entre a exposição ao glúten e o início dos sintomas	Semanas-anos	Horas-dias	Minutos-horas
Patogênese	Autoimunidade (imunidade inata e adaptativa)	Imunidade? (Imunidade inata?)	Resposta imunológica alérgica
HLA	Restrito a HLA-DQ2/8 (~97% de casos positivos)	Não restrito a HLA-DQ2/8 (50% de casos positivos para DQ2/8)	Não restrito a HLA-DQ2/8 (35%-40% de casos positivos, como na população geral)
Autoanticorpos	Quase sempre presentes	Sempre ausentes	Sempre ausentes
Enteropatia	Quase sempre presente	Sempre ausente (ligeiro aumento de LIE)	Sempre ausente (eosinófilos na lâmina própria)
Sintomas	Tanto intestinais quanto extraintestinais (não distinguíveis entre sensibilidade aow glúten e alergia ao trigo por sintomas GI)	Tanto intestinais quanto extraintestinais (não distinguíveis entre DC e alergia ao trigo por sintomas GI)	Tanto intestinais quanto extraintestinais (não distinguíveis entre DC e sensibilidade ao glúten por sintomas GI)
Complicações	Comorbidades, complicações no longo prazo	Ausência de comorbidades e de complicações no longo prazo (necessidade de estudos de acompanhamento de longo prazo para confirmação)	Ausência de comorbidades, complicações no curto prazo (inclusive anafilaxia)

GI: gastrointestinais; LIE: linfócitos intraepiteliais.

Tanto na etapa 1 quanto na etapa 2 a avaliação clínica é realizada com a utilização de um instrumento aplicado pelo próprio paciente que incorpora uma versão modificada da Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS, na sigla em inglês) [40]. Esse instrumento também inclui itens que avaliam as manifestações extraintestinais da SGNC. O paciente identifica de um a três sintomas principais, que serão avaliados quantitativamente por meio de uma escala de classificação numérica cuja pontuação varia de 1 (leve) a 10 (grave).

Etapa 1: definição de paciente que responde à DSG (em dieta que contém glúten)

As seguintes ações estabelecem a responsividade à DSG: 1) um paciente que consome dieta com glúten é avaliado por meio de um questionário de diagnóstico nas semanas -2, -1 e 0 para estabelecer os sintomas iniciais; 2) no momento 0, a DSG tem início após uma explicação detalhada (fornecida de preferência por um nutricionista); 3) cronograma: pelo menos seis semanas de DSG verificada; embora se espere a atenuação dos sintomas pouco após o início da DSG, uma observação prolongada é necessária para pesquisar adequadamente a relação causal, sobretudo em relação aos sintomas flutuantes (como dor de cabeça); e 4) registro de dados, com preenchimento semanal do questionário entre as semanas 0 e

6: o paciente identificará de um a três sintomas principais; os parâmetros de resposta são os que têm pontuação inicial de pelo menos 3 na escala de classificação numérica.

A resposta é avaliada separadamente em relação a cada parâmetro. Uma resposta sintomática é a redução de pelo menos 30% em comparação à pontuação inicial. Os respondedores são definidos como pacientes que atendem aos critérios de resposta (>30% de redução de um a três sintomas principais ou de pelo menos um sintoma sem piora dos demais) durante ao menos 50% do período de observação (no mínimo três das seis avaliações semanais). O diagnóstico de SGNC é excluído no caso dos indivíduos que não apresentam melhora sintomática após seis semanas de DSG. Os pacientes que não respondem à DSG devem passar por avaliação para identificar outras possíveis causas dos sintomas, como intolerância a FODMAPs ou crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado.

Etapa 2: desafio com glúten (paciente em DSG)

Considerando-se a elevada taxa atual de percepção da sensibilidade ao glúten e o possível efeito placebo de qualquer intervenção na dieta, a demonstração de uma relação clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas por meio do desafio com glúten, duplo-cego e controlado com placebo, é uma etapa crucial no algoritmo de

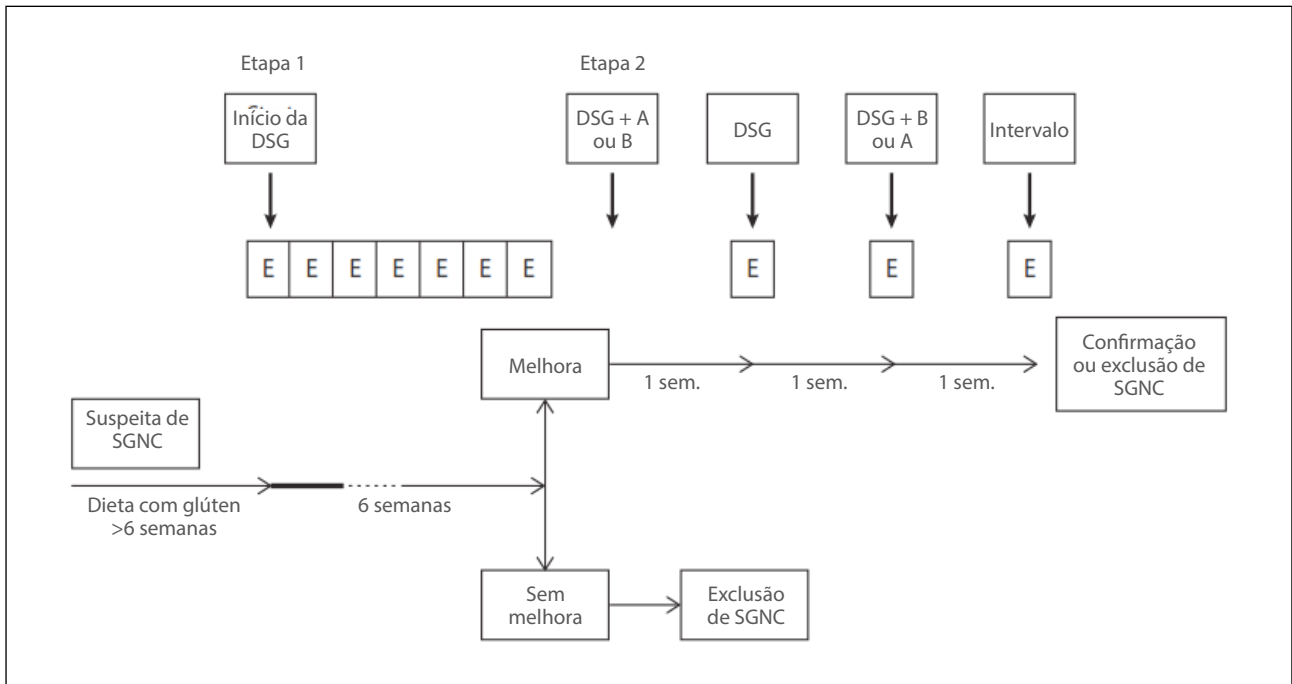


Figura 3. Fluxograma de confirmação do diagnóstico de SGNC. A e B são os veículos orais que contêm glúten ou placebo no desafio duplo-cego e controlado com placebo (de Catassi *et al.* [39]).

diagnóstico da SGNC. O desafio com glúten abrange uma semana de desafio propriamente dito seguido de uma semana de *washout* (intervalo), com DSG estrita, e de um cruzamento para o segundo desafio de mais uma semana. A duração do período de desafio pode ser ocasionalmente superior a uma semana para os pacientes que apresentam sintomas flutuantes, como dor de cabeça ou problemas neuro-comportamentais. O questionário é aplicado pelo próprio paciente e preenchido no início do procedimento e depois diariamente durante o primeiro desafio de sete dias (ou menos se os sintomas forem muito fortes), durante o período de *washout* e durante o segundo desafio de sete dias (ou menos caso os sintomas sejam muito fortes). Ao longo do desafio, o paciente identificará de um a três sintomas principais sem necessariamente preencher o questionário inteiro. Deve-se detectar variação de pelo menos 30% entre o desafio com glúten e o desafio com placebo para distinguir um resultado positivo de um desfecho negativo.

A dose de glúten sugerida no desafio é de 8 g, tanto próxima da ingestão média diária de glúten nos países ocidentais (de 10 a 15 g) [41] quanto fácil de misturar com o veículo. Em termos de veículo do glúten, o uso de cápsulas gelatinosas é desaconselhável. O veículo mais adequado ainda não foi desenvolvido. Poderia, por exemplo, ter a forma de uma barra de cereal, de pão ou de *muffin*, talvez diferente para crianças e adultos. Deve conter glúten cozido e homogeneamente distribuído e também ser analisado para

deteção do exato teor de fatores ATI pró-inflamatórios. Os preparados de glúten devem ser produzidos/testados quanto à bioatividade dos ATIs para conter pelo menos 0,3 g de ATIs/8 g de glúten, ou ainda o glúten deve ser utilizado com teor bem definido de ATIs. O veículo não deve conter FODMAPs, enquanto no veículo do placebo deve haver ausência completa de glúten. Não deve ser possível distinguir os preparados de glúten e de placebo pela aparência, pela textura e pelo sabor, mas deve haver teores balanceados de fibras, carboidratos, gorduras e possivelmente de proteínas.

O limite de 30% de aumento dos sintomas é um tanto arbitrário e precisa de validação científica. Os pacientes que apresentam desafio com glúten negativo devem passar por avaliação para detectar outras possíveis causas dos sintomas similares aos da SII, como intolerância a FODMAPs ou crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado. A Figura 3 apresenta uma sugestão de fluxograma de confirmação do diagnóstico de SGNC.

Em busca de um biomarcador da SGNC

Não há atualmente nenhum biomarcador específico e sensível da SGNC para fins clínicos. No entanto, as pesquisas sobre essa questão estão hoje muito ativas. Uma busca no site www.clinicaltrials.gov realizada em 24 de julho de 2015 identificou sete estudos em andamento de avaliação de índices sorológicos e de mucosa que poderiam ter aplicação no diagnóstico de SGNC na prática clínica.

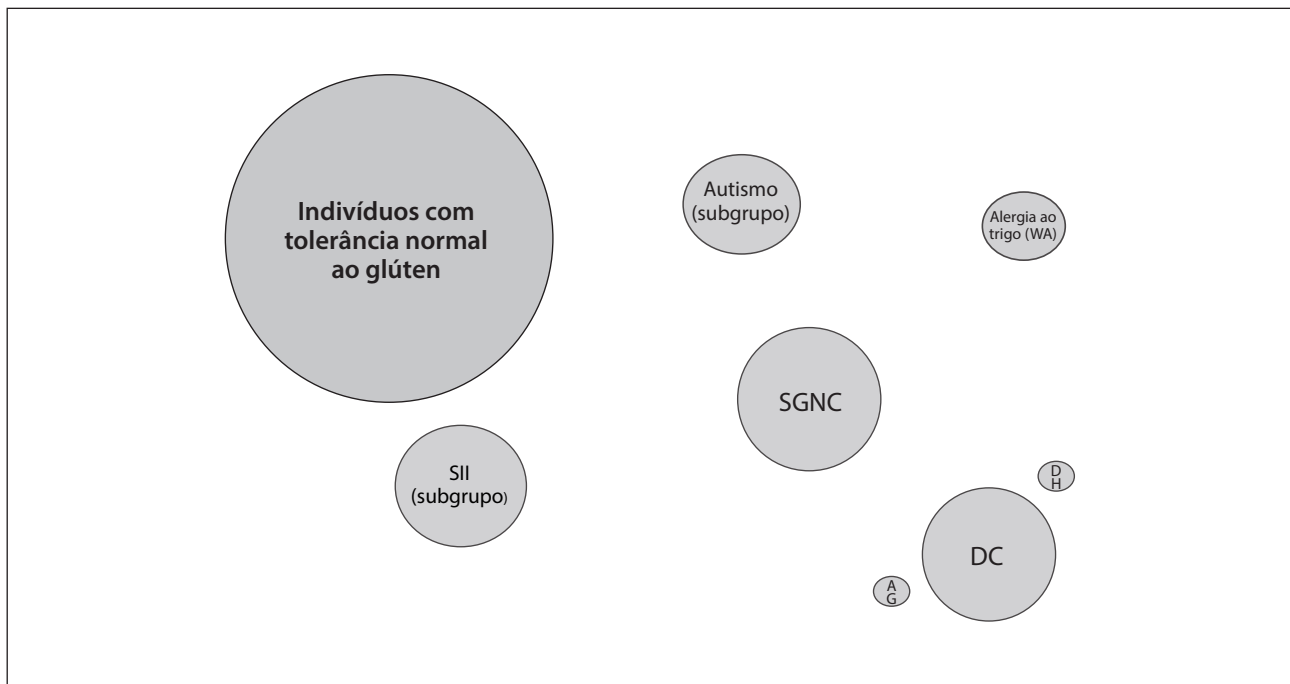


Figura 4. “Sistema astronômico” dos distúrbios relacionados à ingestão de glúten. Além do “planeta” autoimune da DC e dos “satélites” relacionados, ou seja, dermatite herpetiforme (DH) e ataxia do glúten (AG), outros “planetas” identificados são alergia ao trigo, SGNC e os subgrupos de pacientes afetados por autismo e SII.

Embora os marcadores sorológicos mais específicos da DC, tais como anti-tTG tipo IgA e EMA, sejam por definição negativos nos pacientes com SGNC, observam-se anticorpos AGA tipo IgG dirigidos contra a gliadina nativa com maior frequência nesses casos (cerca de 50%) do que na população geral após a ingestão de uma dieta com glúten. A observação de positividade AGA IgG isolada pode, portanto, ser uma pista para o diagnóstico de SGNC. Quando inicialmente positivo, o AGA IgG se normaliza com mais rapidez nos casos de SGNC do que nos pacientes com DC após o início do tratamento com DSG [42]. No entanto, a determinação de AGA IgG não pode ser recomendada para uso clínico devido à pouca especificidade do teste.

A hipótese do intestino permeável como causa de distúrbios neuropsiquiátricos relacionados à SGNC foi anteriormente mencionada, além das limitações dos exames de laboratório que exploram a função da barreira intestinal, como o teste de L/M.

Conclusões

A SGNC é como um “planeta recentemente redescoberto” no “sistema astronômico” dos distúrbios relacionados à ingestão de glúten, e parece ainda maior que o “planeta” da DC (Figura 4). Ao longo da última década, tanto o número de pacientes quanto o número de publicações sobre SGNC aumentaram bastante. O quadro clínico da SGNC é

variável e em geral inclui manifestações gastrointestinais similares às da SII e sintomas neurológicos, como confusão mental e dor de cabeça. O tratamento com DSG pode melhorar de forma considerável a qualidade de vida desses pacientes, em relação aos quais há bem poucas certezas e muitos “buracos negros” de conhecimento. Considerando-se a elevada taxa atual de percepção da sensibilidade ao glúten e o possível efeito placebo de qualquer intervenção na dieta, a demonstração de uma relação clara entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas por meio do desafio com glúten, duplo-cego e controlado com placebo, é uma etapa crucial no algoritmo do diagnóstico de SGNC. Embora ainda não haja disponibilidade de biomarcador(es) validado(s) no diagnóstico da SGNC, os critérios diagnósticos dessa condição descritos no presente artigo podem ajudar a otimizar o tratamento clínico, a evitar o autodiagnóstico e a trazer progresso ao conhecimento sobre a SGNC. A identificação e a validação de biomarcador(es) serão fundamentais para compreender a patogênese da SGNC, estabelecer o(s) gatilho(s) da condição e por fim estabelecer a magnitude desse quadro clínico.

Declaração legal

Carlo Catassi recebeu financiamento por consultoria do Dr. Schär Institute e de Menarini Diagnostics. A realização do presente artigo teve o apoio do Nestlé Nutrition Institute.

Referências

- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, et al: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, et al: Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten-related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–3853.
- Schuppan D, Zevallos V: Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015;33:260–263.
- Ellis A, Linaker BD: Non coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358–1359.
- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT: Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1981; 81:192–194.
- Sapone A, Lammers K.M, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A: 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.
- Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, Newrick L, Sanders DS: A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:33–39.
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; 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.
- Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C: Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:365–379.
- Fracavilla R, Cristofori F, Castellana S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, Indrio F, Cavallo L, Catassi C: Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* 2014;164:463–467.
- Feldman MF, Bird JA: Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *Pediatrics* 2014; 134(suppl 3): S157–S158.
- Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG: Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158–1174.
- Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smirk T, Murray JA, Marietta E, O’Neill J, Carlson P, Lamsam J: 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.
- Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, Di Stefano M, Corazza GR: Small amounts of gluten in subjects with suspected non-celiac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1604–1612.e3.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508–514.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR: 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.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Sorensi M, D’Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB: Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898–1906.
- Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK, Almeida RC, Almeida LM, Campos Junior D, Pratesi R: Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:28–33.
- 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.
- De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, Carteni M, de Rosa M, Francavilla R, Riegler G, et al: Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:418–424.
- Robertson MA, Sigalet DL, Holst JJ, Meddings JB, Wood J, Sharkey KA: Intestinal permeability and glucagon-like peptide-2 in children with autism: a controlled pilot study. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1066–1071.
- Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM: Are ‘leaky gut’ and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci* 2015;18:177–185.
- Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, Alaedini A: Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. *PLoS One* 2013;8:e66155.
- De Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A, Cariello R: Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *Biomed Res Int* 2013;2013:729349.
- Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003498.
- Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M: Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29:1718–1727.
- Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, Seim A, Pedersen L, Schondel M, Shattock P: The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010;13:87–100.
- Pedersen L, Parlar S, Kvist K, Whiteley P, Shattock P: Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci* 2014;17:207–213.
- Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y: Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2015, Epub ahead of print.
- Dohan FC: Cereals and schizophrenia data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1966; 42:125–152.

- 31 Vliissides DM, Venulet A, Jenner FA: A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry* 1986;148:447–452.
- 32 Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, Nasrallah H, Luchins D, Bigelow L, Linnola M, et al: Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1981;138:1208–1211.
- 33 Storms LH, Clopton JM, Wright C: Effects of gluten in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:323–327.
- 34 Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, Fasano A, Eaton WW: Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull* 2011;37: 94–100.
- 35 Cascella NG, Santora D, Gregory P, Kelly DL, Fasano A, Eaton WW: Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2013;39:867–871.
- 36 Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, Yang S, Krivogorsky B, Alaedini A, Yolken R: Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68:100–104.
- 37 Genuis SJ, Lobo RA: Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:293206..
- 38 Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C: Gluten psychosis: confirmation of a new clinical entity. *Nutrients* 2015;7:5532–5539.
- 39 Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al: Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7: 4966–4977.
- 40 Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, van Rensburg CJ, Ujszászy L, Carlsson J, Halling K, Wiklund IK: Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:12.
- 41 Van Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW, Köhler-Brands L, Heymans HS, Mulder CJ: The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1097–1099.
- 42 Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R: Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol* 2014;14:26.