

ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

**DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
Apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo**

BELO HORIZONTE

2015

ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

**DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
Apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo**

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obter o título de especialista em Gastroenterologia Pediátrica pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^ª Paula Valladares Guerra Resende

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE
2015**

Ficha catalográfica

Oliveira, Ana Paula Pereira de.
O482d Doença Celíaca em crianças e adolescentes [manuscrito]:
apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo. / Ana Paula
Pereira de Oliveira. -- Belo Horizonte: 2015.
51f.: il.
Orientador (a): Paula Valladares Guerra Resende.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Monografia (Especialização): Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença Celíaca. 2. Criança. 3. Adolescente. 4. Pediatria. 5.
Dissertações Acadêmicas. I. Resende, Paula Valladares Guerra. II.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III.
Título

NLM : WD 175|



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 09 de dezembro de 2015, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas, 6º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada **DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: APRESENTAÇÃO CLÍNICA E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO**, apresentada por **ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA**, número de registro 2014669583, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Profª. Paula Valladares Guerra Resende - Orientadora (UFMG), Prof. Luciano Amedée Péret Filho (UFMG), Profª. Graziela Cristina Mattos Schettino (HC-UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada com nota 100

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 09 de dezembro de 2015.

Profª. Paula Valladares Guerra Resende (Doutora)

Prof. Luciano Amedée Péret Filho (Doutor)

Profª. Graziela Cristina Mattos Schettino (Mestre)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Ana Cristina Cortes

Chefe do Departamento de Pediatria

Prof^a. Cláudia Regina Lindgren Alves

Coordenador *pro tempore* do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Jorge Andrade Pinto

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Juliana Gurgel

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antonio (*in memoriam*) e Rosa, minhas maiores referências. Muito obrigada pelo amor verdadeiro e valores ensinados! Sem o esforço de vocês, eu não teria chegado aqui.

Ao Pablo, pelo companheirismo e amor!

Aos companheiros de residência e especialização, pela ajuda nos momentos difíceis e pela amizade.

À Prof^a. Paula, por ter aceitado orientar esse trabalho, mesmo em um momento tão especial de sua vida. Obrigada pela atenção, disponibilidade e ensinamentos, tanto nesse trabalho quanto no ambulatório!

À Prof^a. Priscila, que com uma enorme boa vontade possibilitou que a parte estatística deste trabalho fosse concluída! Obrigada por toda a ajuda e paciência desde o tempo da residência de pediatria.

À toda equipe da Gastroenterologia Pediátrica do HC/UFMG por todos os ensinamentos que levarei por toda a vida.

E por fim, agradeço a Deus por possibilitar a conclusão de mais essa etapa.

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica imunomediada do intestino delgado precipitada pela exposição alimentar ao glúten em pessoas geneticamente predispostas. Possui uma ampla variedade de apresentações clínicas, desde quadros clássicos com sintomas de má absorção (diarreia, perda de peso, esteatorreia e dor abdominal), até pessoas totalmente assintomáticas, descobertos por meio de triagem sorológica. Há também quadros não clássicos que se apresentam com sintomas como anemia, constipação, baixa estatura, osteoporose, alteração de enzimas hepáticas, dentre outros. Nas últimas décadas foi percebida uma tendência de aumento da prevalência da DC associada ao aumento das formas não clássicas e assintomáticas.

Neste trabalho, analisamos 38 crianças e adolescentes celíacos que consultaram no ambulatório de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de junho a outubro de 2015, com o objetivo de avaliar a forma apresentação clínica ao diagnóstico da doença. A maioria dos pacientes era do gênero feminino (63,2%), com idade média ao diagnóstico de 5,4 anos. Os sintomas mais frequentes ao diagnóstico foram: distensão abdominal (68,4%), diarreia (63,2%), dor abdominal (60,5%) e perda de peso (52,6%). Em relação à classificação da DC: 25 (65,8%) eram clássicos, nove (23,7%) eram não clássicos e quatro (10,5%) eram assintomáticos. Ao se comparar esses três grupos encontrou-se diferença significativa ($p=0,0001$) em relação à idade ao diagnóstico, que foi menor no grupo clássico.

Os pacientes foram divididos também em subgrupos de acordo com o ano do diagnóstico: 2005 ou antes, em 2006 a 2010 e de 2011 a 2015. Ao se comparar esses três subgrupos, houve diferença significativa ($p=0,0438$) em relação à forma de apresentação da DC. Essa diferença foi resultado do aumento do número de casos não clássicos nos últimos cinco anos, que quase se igualou à quantidade de casos clássicos, que antes de 2005 eram a maioria absoluta.

A conclusão do nosso estudo foi que, apesar de ser uma amostra pequena, foi possível reproduzir a tendência do aumento de casos não clássicos que vem sendo descrita na literatura.

PALAVRAS CHAVE: Doença celíaca. Apresentação clínica. Crianças. Adolescentes. Pediatria.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated enteropathy of the small intestine precipitated by dietary exposure to gluten in genetically predisposed people. It has a wide range of clinical presentations, from classical CD with symptoms of malabsorption (diarrhea, weight loss, steatorrhea, and abdominal pain) to completely asymptomatic people, discovered through serological screening. There is also non-classical CD, with symptoms such as anemia, constipation, short stature, osteoporosis, liver enzyme abnormalities, among others. In recent decades there was an increasing trend in the prevalence of CD and an increasing number of non-classical and asymptomatic phenotypes.

In this study, we analyzed 38 celiac children and adolescents who had medical consultations on pediatric gastroenterology clinic of the *Hospital das Clínicas da UFMG* in the period of June to October 2015, aiming to assess the symptoms at diagnosis of the disease. Most patients were female (63.2%) with mean age at diagnosis of 5.4 years. The most common symptoms at diagnosis were: abdominal distension (68.4%), diarrhea (63.2%), abdominal pain (60.5%) and weight loss (52.6%). Regarding the classification of CD: 25 (65.8%) were classical, nine (23.7%) were non-classical and four (10.5%) were asymptomatic. When comparing these three groups, a significant difference was found ($p = 0.0001$) relative to age at diagnosis, which was lower in the classical group.

Patients were also divided into subgroups according to the year of diagnosis: 2005 or earlier, from 2006 to 2010 and from 2011 to 2015. When comparing these three subgroups, a significant difference ($p = 0.0438$) was found relative to the presentation of CD. This difference was due to the increase in non-classical cases in the last five years, which almost equaled the amount of classical cases. The classical CD was an absolute majority before 2005.

The conclusion of this study was that, although the sample was small, it was possible to reproduce the trend of increase in non-classical cases that has been described in the literature

KEYWORDS: Celiac disease. Clinical presentation. Children. Adolescents. Pediatrics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Doença celíaca
IgA	Imunoglobulina A
HC	Hospital das Clínicas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
a.C.	Antes de Cristo
d.C.	Depois de Cristo
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno leucocitário humano)
TGt	Transglutaminase tecidual
CO ₂	Dióxido de carbono
APC	<i>Antigen-presenting cell</i> (Célula apresentadora de antígeno)
IFN	Interferon
MMP	<i>Matrix metalloproteinases</i> (metaloproteinases da matriz)
IL-15	Interleucina 15
MICA	do inglês <i>major histocompatibility complex, class I polypeptide-related sequence A</i>
SGNC	Sensibilidade ao glúten não celíaca
DH	Dermatite herpetiforme
SII	Síndrome do intestino irritável
FODMAPs	Fermentable <i>Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides e Polyols</i>
FOS	fruto-oligossacarídeos
GOS	galacto-oligossacarídeos
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
AGA	<i>Anti Gliadin Antibodies</i> (Antigliadina Bruta)
EmA	<i>Endomysial Autoantibodies</i> (Antiendomísio)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
DGP	<i>Deamidated Gliadin Peptides</i> (gliadina deaminada)
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte associated</i>
ppm	Parte por milhão

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais sintomas atípicos da doença celíaca e condições associadas.....	17
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da ESPGHAN para o diagnóstico de DC no paciente sintomático	27
Figura 2 Fluxograma da ESPGHAN para o diagnóstico de DC no paciente assintomático...	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características gerais dos pacientes e divisão dos pacientes em subgrupos de acordo com a classificação da DC	32
Tabela 2 Características gerais dos pacientes e divisão dos pacientes em subgrupos de acordo com o ano de diagnóstico da DC	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Queixas clínicas ao diagnóstico de DC	35
Gráfico 2 Distribuição dos pacientes em relação às formas de apresentação de DC, divididos de acordo com o ano de diagnóstico.....	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	DOENÇA CELÍACA	10
2.1	História	10
2.2	O glúten.....	10
2.3	Epidemiologia.....	11
3	FISIOPATOLOGIA.....	12
4	DESORDENS RELACIONADAS AO GLÚTEN	14
4.1	Dermatite herpetiforme	14
4.2	Ataxia por glúten	14
4.3	Sensibilidade ao glúten não celíaca.....	15
4.4	Alergia ao trigo	16
5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
5.1	O iceberg celíaco	16
5.2	Apresentações clínicas	16
5.3	Mudança do padrão da doença celíaca ao longo do tempo	20
6	DIAGNÓSTICO	22
6.1	Marcadores sorológicos	22
6.2	Histologia	24
6.3	Biologia Molecular.....	25
6.4	Fluxograma diagnóstico ESPGHAN	27
7	TRATAMENTO	28
8	ANÁLISE DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DO HC/UFMG.....	30
8.1	Objetivos	30
8.2	Metodologia.....	30
8.2.1	Seleção da amostra.....	30
8.2.2	Protocolo	30
8.2.3	Análise estatística:.....	31
8.2.4	Aspectos éticos	32

8.3	Resultados	32
8.4	Discussão / Limitações	38
8.5	Conclusão	41
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
10	ANEXOS.....	49

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica imunomediada do intestino delgado precipitada pela exposição alimentar ao glúten em pessoas geneticamente predispostas¹. O glúten é uma proteína encontrada em cereais como o trigo, cevada e centeio. Em paciente com DC há uma resposta de linfócitos T CD4+ contra peptídeos do glúten, com a formação de anticorpos específicos que provocam a lesão da mucosa intestinal, aumento de infiltrado inflamatório e atrofia vilositária².

A apresentação clássica da DC consiste em sintomas de má absorção, que incluem diarreia, esteatorreia, perda de peso e distensão ou dor abdominal, principalmente em crianças pequenas³. No entanto, diversos outros sintomas são associados a essa doença, como anemia, osteoporose, baixa estatura, fadiga, alteração de enzimas hepáticas, atraso na puberdade, constipação intestinal, alterações neurológicas, entre outros, que constituem a forma não clássica da DC⁴. Alguns pacientes são assintomáticos, apesar de apresentarem sorologia e histologia alteradas, e só receberão o diagnóstico através de rastreio sorológico por possuírem algum fator de risco para DC⁵. Para possibilitar o diagnóstico de casos assintomáticos é indicada a triagem de grupos em que sabidamente existe uma predisposição genética para a DC, como diabetes tipo 1 e outras doenças autoimunes em geral, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiência de imunoglobulina A (IgA) e familiares de pacientes celíacos^{6,7}.

No passado, a DC era considerada uma desordem rara e caracterizada por surgir nos primeiros anos de vida com os sintomas clássicos. No entanto, nas últimas décadas, foi percebida uma tendência ao aumento da prevalência e mudança na apresentação clínica da doença, com aumento das apresentações não clássicas e assintomáticas. Tal fato está provavelmente associado à melhora da especificidade e sensibilidade dos marcadores sorológicos, assim como ao maior reconhecimento das apresentações atípicas e aumento da quantidade de rastreios em pacientes dos grupos de risco⁸. Diversos artigos tem descrito essa tendência nos últimos anos⁸⁻¹⁹.

O objetivo deste estudo, portanto, será fazer uma revisão sobre a DC, com ênfase nas manifestações clínicas, assim como a realização de um levantamento dos pacientes celíacos atendidos no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG) com destaque para a forma de apresentação clínica da doença ao diagnóstico.

2 DOENÇA CELÍACA

A DC é uma enteropatia crônica imunomediada, desencadeada pela ingestão alimentar do glúten, em pessoas geneticamente predispostas de todas as idades. A exposição do intestino delgado ao glúten resulta em graus variáveis de lesão de vilosidades assim como uma ampla variedade de manifestações clínicas sistêmicas^{1, 20}.

2.1 História

Nos primórdios da humanidade, o homem se alimentava da carne dos animais que caçava e de frutas e verduras que conseguia colher. Foi somente no período neolítico (aproximadamente 9500 a.C.) que os humanos começaram a cultivar grãos (como o trigo) na região do Crescente Fértil na Ásia Ocidental, sendo provável que a doença celíaca não existisse até então²¹.

O termo celíaco é derivado do grego “*koiliakos*”, utilizado no século II d.C. por um médico grego chamado Aretaeus da Capadócia, com o significado de “aqueles que sofrem do intestino”, para descrever um caso sugestivo de DC cujos sintomas eram diarreia e má absorção. Somente em 1887, na Inglaterra, Samuel Gee fez a primeira descrição moderna da doença, observando crianças que apresentavam dificuldade de ganho de peso, distensão abdominal e diarreia. Ele sugeriu que os sintomas tinham alguma relação com a alimentação, mas não conseguiu definir qual seria o alimento desencadeador^{22, 23}.

Em 1950, um pediatra holandês chamado Dicke conseguiu demonstrar em seu trabalho “*On the Coeliac Affection*” que os sintomas estavam relacionados à ingestão de trigo e centeio. Chegou-se a tal conclusão através da observação de que crianças com sintomas sugestivos de DC apresentaram melhora importante durante o período da Segunda Guerra Mundial, quando houve redução do fornecimento de pão na Holanda, com posterior piora após a sua reintrodução. Somente em 1952, o glúten foi associado à DC, após ser identificado no trigo, centeio e cevada por um grupo de pesquisadores de Birmingham, na Inglaterra^{6, 24, 25}.

2.2 O glúten

O glúten é um conjunto de proteínas de reserva usadas por algumas plantas para nutrir suas sementes durante a germinação. É encontrado no endosperma das sementes de cereais como trigo, centeio e cevada. A fração proteica do glúten solúvel em álcool é chamada de prolamina e a insolúvel de glutenina. Ambas são

ricas em aminoácidos glutamina e prolina. No trigo, as prolaminas são chamadas de gliadinas, no centeio de secalinas e na cevada de hordeínas. No processo de panificação, o glúten forma uma rede proteica ligada a grânulos de amido que retém dióxido de carbono (CO₂), conferindo à massa a capacidade de absorção de água, viscosidade, elasticidade e coesividade^{1,2,26,27}.

O trigo é uma das três colheitas mais importantes do mundo, juntamente com o milho e o arroz. Devido à sua adaptação a diversos climas e solos, o seu cultivo é encontrado em uma ampla área geográfica e em diversas altitudes. Consequentemente o glúten está presente como base da alimentação globalmente e desempenha papel essencial no desenvolvimento da DC²⁷.

2.3 Epidemiologia

Um dos primeiros estudos epidemiológicos da DC foi conduzido na década de 1950 e encontrou uma incidência de 1:8.000 casos na Inglaterra e País de Gales e de 1:4.000 na Escócia. Nessa época, no entanto, o diagnóstico era feito exclusivamente em pacientes que tinham sintomas gastrointestinais típicos. Com o desenvolvimento de técnicas de biópsia intestinal não invasivas e o posterior surgimento de testes sorológicos, foi possível detectar as formas atípicas e assintomáticas e, conseqüentemente, aproximar-se da verdadeira prevalência da DC²⁸. Atualmente a prevalência da doença é estimada em aproximadamente 1% da população mundial, com uma proporção masculino:feminino de 1:2,8. Há grande variação regional: América do Norte 0,5-1%, Nova Zelândia 1,2%, Austrália 0,4%, Finlândia 2%, Itália 1,2%, Alemanha 0,3%, Irã 1%, Turquia 1%, Argentina 0,6%. A DC é considerada rara na Indonésia, Coréia do Norte, Filipinas e Ilhas do Pacífico, devido à baixa ingestão de trigo e baixa frequência do Antígeno Leucocitário Humano (HLA, do inglês *Human Leukocyte Antigen*) predisponente²⁸⁻³¹.

No Brasil, já foram realizados estudos com triagem sorológica de doadores de sangue, tendo sido encontrado prevalências de 0,14% em Brasília³², 0,24% no Paraná³³, 0,36% em Ribeirão Preto³⁴ e 0,35 a 0,46% em São Paulo^{35,36}. No entanto, estudos realizados em doadores de sangue tendem a subestimar a prevalência, uma vez que a população estudada é composta de indivíduos saudáveis, sem comorbidades relacionadas à DC, como por exemplo, a anemia.

3 FISIOPATOLOGIA

A patogênese da doença celíaca é dependente da interação da tríade genes, glúten e influências ambientais³⁷.

A DC apresenta uma importante predisposição genética, fato que pode ser demonstrado pela prevalência de 8% a 18% entre familiares de primeiro grau, além da taxa de concordância variando de 70% a 100% entre gêmeos monozigóticos, comparado com 20% entre gêmeos dizigóticos. A concordância incompleta entre gêmeos monozigóticos sugere que fatores ambientais adicionais também estejam envolvidos^{38,39}.

Dentre as doenças complexas, a DC é a que apresenta a mais forte associação com o HLA classe II (no cromossomo 6p21), sendo que em 90% dos pacientes encontra-se o heterodímero HLA-DQ2 tanto em configuração cis (codificado pelos alelos HLA-DR3-DQA1*0501 - DQB1*0201), quanto em configuração trans (codificada pelos alelos HLA-DR11-DQA1*0505 DQB1 0301/DR7-DQA1*0201 DQB1 0202) e na maioria do restante o HLA-DQ8 (codificado pelos alelos DQA1*0301-DQB1*0302)^{5,38}. Considera-se que o HLA DQ2 e/ou DQ8 está presente em virtualmente todos os pacientes com doença celíaca e a ausência deles tem um valor preditivo negativo de quase 100% para excluir a doença⁴⁰. No entanto, dados mais recentes contradizem essa informação. Alguns estudos vêm encontrando uma proporção de 1 a 9% de pacientes celíacos sem o HLA DQ2 e/ou DQ8⁴¹⁻⁴⁴. Tinto et al., em um artigo publicado em 2015, descrevem um estudo realizado com crianças e adultos com DC na Itália, em que 4,2% dos pacientes eram HLA DQ2 e/ou DQ8 negativos e questiona o fato de muitos protocolos excluírem a hipótese de DC nesses pacientes. Foi encontrado que o haplótipo DQ7 (DQA05-DQB1*0301) poderia representar um haplótipo de risco para DC independente ou adicional aos já estabelecidos DQ2 e DQ8, mas sugerindo-se que esses dados sejam confirmados com estudos adicionais⁴².

No entanto, apesar de ainda necessários, o HLA-DQ2 e o HLA-DQ8 não são suficientes para causar a doença, uma vez que aproximadamente 30% da população carrega pelo menos um dos alelos DQ2 e 9% um dos alelos DQ8, e mesmo se expondo ao glúten, apenas uma minoria desenvolve a DC^{28,37}.

O glúten gera uma reação inflamatória no intestino delgado, devido à sua resistência natural à digestão intraluminal. Os peptídeos de gliadina intactos atingem a lâmina própria por transporte transcelular ou paracelular. Posteriormente ocorre a

deaminação da gliadina pela enzima transglutaminase tecidual humana tipo 2 (TGt), transformando resíduos de glutamina em ácido glutâmico carregado negativamente. Tal mudança proporciona o aumento de sua capacidade de ligação às moléculas de HLA DQ2 e/ou DQ8 das células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês *antigen-presenting cell*), potencializando sua imunogenicidade ao induzir resposta proliferativa de clones de linfócitos T CD4+ gliadina específicos. Normalmente localizada no intracelular, a TGt é liberada das células em caso de inflamação ou injúria. Acredita-se que sem ela a gliadina seria menos imunogênica e poderia não conseguir estimular as células T de forma tão eficaz³⁸.

Os complexos de peptídeos derivados da gliadina são exibidos por APC através de moléculas HLA-DQ2 ou DQ8, induzindo resposta tipo Th1 e/ou Th2. A resposta Th1 produz citocinas interferon (IFN, do inglês *interferon*) alfa, que induzem fibroblastos intestinais à liberação de metaloproteinases da matriz (MMP, do inglês *matrix metalloproteinases*) 1 e 3 que degradam o colágeno fibrilar, glicoproteínas da matriz extracelular e proteoglicanos, sendo responsável pelas lesões epiteliais, caracterizadas pela presença de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia de criptas, atrofia de vilosidades e infiltrado inflamatório crônico da lâmina própria. A resposta Th2 promove a maturação e expansão de plasmócitos, que produzem anticorpos da classe IgA contra a gliadina, a TGt e os complexos gliadina-TGt³⁸.

O aumento da regulação da interleucina-15 (IL-15) pelas células epiteliais e dendríticas da lâmina própria parece estar envolvido em variações das propriedades de sinalização do CD8+ intraepitelial. Adicionalmente, a IL-15 aumenta a expressão de ligantes de superfície de células epiteliais, como a molécula MICA (do inglês *major histocompatibility complex, class I polypeptide-related sequence A*), que contribui para o dano epitelial e outros processos patológicos ligados à doença, como a doença celíaca refratária e o linfoma de células T associado à enteropatia. Há também o aumento, dependente de IL-15, do receptor NKG2D nos linfócitos intraepiteliais infiltrados, que promove uma resposta citotóxica mediada por linfócitos contra os enterócitos. A IL-15 também promove a abertura das junções entre as células epiteliais, permitindo que mais peptídeos do glúten cheguem à lâmina própria. Os anticorpos TGt aparecem contra os peptídeos de gliadina, mas acabam reagindo contra os complexos transglutaminase-gliadina, resultando em uma reação imune contra ambos: gliadina e transglutaminase. Portanto, há uma combinação da atividade do sistema imune inato e adaptativo na geração de células T reativas à

gliadina, da resposta citotóxica e da formação de autoanticorpos. Tanto a presença de autoanticorpos específicos quanto o número aumentado de linfócitos T citotóxicos intraepiteliais são dependentes do glúten^{2,6,38,45}.

Vários fatores ambientais têm sido implicados na patogênese da doença celíaca, como a vitamina D, a época do nascimento, tempo de amamentação, idade da introdução do glúten, infecções gastrointestinais, alteração da microbiota intestinal (aumento de *Bacteroides sp.* e redução de *Bifidobacterium sp.*), uso de antibióticos e de inibidores de bomba de próton, mas ainda com resultados conflitantes na literatura³⁷.

4 DESORDENS RELACIONADAS AO GLÚTEN

Além da doença celíaca, existem outras entidades que compõe um grupo chamado de desordens relacionadas ao glúten: sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), dermatite herpetiforme (DH), alergia ao trigo e ataxia por glúten⁴⁶.

4.1 Dermatite herpetiforme

A DH é uma manifestação cutânea autoimune precipitada pela exposição ao glúten alimentar. É mais frequente em homens (1,5-1,9:1), com idade média de apresentação de 40 anos. É caracterizada por aglomerados pruriginosos de pequenas pápulas e bolhas urticariformes que aparecem principalmente em cotovelos, nádegas e joelhos. A biópsia de pele apresenta depósitos de IgA, especialmente na papila dermal. É considerada uma manifestação cutânea específica da DC e os pacientes apresentam os mesmos marcadores sorológicos (antitransglutaminase, antiendomísio e anti gliadina) e genéticos (HLA DQ2 e DQ8) dela. Apesar de 65 a 75% das pessoas com DH apresentarem atrofia vilositária na biópsia intestinal, apenas 10% apresentam sintomas gastrointestinais. As lesões de pele melhoram com uma dieta sem glúten, sendo esse o tratamento recomendado^{1,47,48}.

4.2 Ataxia por glúten

A ataxia por glúten é uma doença autoimune caracterizada por dano ao cerebelo que resulta em ataxia, às vezes associada à mioclonia e tremor palatal. É de início insidioso e tem idade média de início da sexta década de vida. Evidências sugerem que há uma reatividade cruzada de anticorpos contra os epítomos

antigênicos nas células de Purkinje e as proteínas do glúten. Ocorre uma deposição difusa de anticorpos antitransglutaminase ao redor de vasos do cerebelo e medula. Mais de 60% dos pacientes tem evidência de atrofia cerebelar na ressonância magnética. A resposta ao tratamento com dieta sem glúten depende da duração da ataxia antes do diagnóstico e muitas vezes permite apenas a estabilização da doença⁴⁸.

4.3 Sensibilidade ao glúten não celíaca

A SGNC consiste em sintomas gastrointestinais e extraintestinais desencadeados pelo consumo de glúten, na ausência de atrofia vilositária e anticorpos específicos da DC ou de clínica de qualquer processo alérgico. É uma condição que já vem sendo descrita desde a década de 1980, mas que ganhou destaque nos últimos anos. Os sintomas mais comuns são dor e distensão abdominal, alteração do hábito intestinal, náusea, vômitos, fadiga, cefaleia, dor articular e distúrbios do humor, que desaparecem após a exclusão do glúten⁴⁹. Os pacientes têm mais frequentemente constipação e raramente apresentam sintomas de má absorção, deficiência nutricional, história de doenças autoimunes ou história familiar de DC, quando comparados aos pacientes celíacos⁵⁰. Os anticorpos da DC (antitransglutaminase e antiendomísio) são quase sempre negativos, mas há relatos da presença de antigliadina IgG em 50% dos pacientes com SGNC, enquanto a antigliadina IgA é encontrada em apenas 7% deles. A biópsia intestinal é geralmente normal, mas pode apresentar aumento de linfócitos intraepiteliais⁴⁹. Já que não há um marcador específico para a SGNC, o diagnóstico baseia-se na exclusão de outras doenças como a alergia ao trigo, DC, doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável (SII). Os pacientes com SGNC muitas vezes não precisam excluir totalmente o glúten da dieta e podem titular a quantidade que não provoca sintomas⁵⁰.

Ainda há muita discussão se o glúten é o verdadeiro causador dos sintomas nos pacientes com SGNC e muitos autores consideram que os FODMAPs (do inglês *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides e Polyols*) podem ser os responsáveis. Os FODMAPs são carboidratos não digeríveis, de alta osmolaridade ou que possuem substratos rapidamente fermentados pelos micro-organismos intestinais e estão presentes em frutas, vegetais, legumes, leite, trigo e centeio. Como diz o nome, são oligossacarídeos (fruto-oligossacarídeos – FOS- e

galacto-oligosacarídeos – GOS), dissacarídeos (lactose), monossacarídeos (frutose) e polióis (sorbitol e manitol). O trigo contém FOS e GOS e pode ser que sejam eles os causadores dos sintomas após a ingestão deste grão e não o glúten. A dieta restrita em FODMAPs é uma recomendação para a SII, que possui sintomas muito similares à SGNC, levando alguns autores a considerar que os pacientes com SGNC sejam um subgrupo daqueles com SII^{51,52}.

4.4 Alergia ao trigo

A alergia ao trigo é caracterizada por uma resposta IgE mediada contra inúmeros componentes do trigo, que resultam em sintomas respiratórios, gastrointestinais e cutâneos. Dependendo da forma de exposição, a alergia ao trigo é classificada em: alergia alimentar, urticária de contato, asma ocupacional (asma do padeiro) e anafilaxia induzida por exercícios dependente do trigo. O diagnóstico é geralmente feito através de teste alérgico cutâneo e dosagem de IgE específica^{48,49}.

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença celíaca apresenta um amplo espectro de apresentações clínicas, sendo diversos os sintomas intestinais e extraintestinais associados à doença.

5.1 O *iceberg* celíaco

Existe o conceito muito difundido do *iceberg* celíaco, que afirma que os casos de DC diagnosticados, geralmente com a apresentação clássica, representam a ponta de um iceberg (parte visível), mas que existe uma quantidade ainda maior de casos não diagnosticados (parte submersa do iceberg) estimada em uma proporção de 1:5 a 1:8. Considera-se que a dificuldade diagnóstica seja devido à grande variedade de sintomas da doença, que pode ter uma apresentação clínica muito discreta ou mesmo estar presente em indivíduos assintomáticos^{5,53,54}.

5.2 Apresentações clínicas

A doença celíaca clássica é aquela que se apresenta com sinais e sintomas de má absorção, como diarreia crônica, esteatorreia, perda de peso, diminuição da musculatura glútea e distensão/dor abdominal. É uma forma que aparece principalmente em crianças pequenas e, por muitos anos, foi considerada a forma mais comum da doença²⁴.

A forma não clássica da doença compreende diversas apresentações que incluem osteoporose/osteopenia, anemia, baixa estatura, atraso do desenvolvimento puberal, mialgias, fadiga, sintomas neurológicos, alterações dentárias, dentre outros. Nessa categoria incluem-se também sintomas gastrointestinais leves ou inespecíficos, como dor abdominal recorrente, náusea, vômitos e constipação²⁴. O resumo dos sintomas mais comuns encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 Principais sintomas atípicos da doença celíaca e condições associadas

Sintomas atípicos		Condições associadas
Anemia	Vômitos	Diabetes tipo 1
Fadiga	Mialgia	Tireoidite autoimune
Constipação	Aftas	Hepatite autoimune
Baixa estatura	Dermatite herpetiforme	Cirrose biliar primária
Amenorreia	Abortos/infertilidade	Colangite esclerosante primária
Puberdade tardia	Menopausa precoce	Vitiligo
Artralgia	Alterações dentárias	Nefropatia por IgA
Hipoesplenismo	Osteoporose/osteopenia	Síndrome de Down
Autismo	Neuropatia periférica	Síndrome de Turner
Depressão	Cefaléia	Síndrome de Williams
Ataxia cerebelar	Epilepsia	Deficiência seletiva de IgA
Irritabilidade	Aumento de enzimas hepáticas	
Deficiência de vitaminas A, D, E, K		

Adaptado de ADMOU B et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterology Research And Practice*. 2012; 2012: 1-9.

A prevalência de anemia em pacientes celíacos chega a 12-20%, podendo ser por deficiência de ferro, folato ou vitamina B12 ou devido à doença crônica ou sangramento gastrointestinal^{37,55}. Um estudo recente de Abu Daya et al. (2013)⁵⁶, sugeriu que aqueles pacientes com DC que tem anemia como forma da apresentação da doença têm uma forma mais grave (maior atrofia vilositária e

marcadores inflamatórios) em relação àqueles com quadro de diarreia/má absorção apenas. Uma possível explicação para esse fato seria a maior duração da doença antes de se chegar ao diagnóstico. O fato da absorção do ferro ocorrer no intestino proximal, que é a região mais acometida pela DC, explica a alta prevalência de anemia ferropriva nos casos recém diagnosticados, assim como os relatos de ser o sintoma extraintestinal mais comum da doença⁵⁷.

A baixa estatura e o atraso constitucional da puberdade são queixas comuns de crianças celíacas. Cerca de 2% a 8% das crianças que procuram endocrinologistas devido à baixa estatura, terão o diagnóstico de DC. Ao contrário de crianças com atraso constitucional do crescimento que mantém sua curva dentro de um mesmo percentil de crescimento, na DC há declínio da velocidade de crescimento e ganho de peso, resultando na diminuição do percentil⁶.

Já em relação às alterações dentárias, diversas vem sendo descritas como atraso da erupção dentária, redução do fluxo salivar, aftas recorrentes, queilite angular e defeitos do esmalte dentário⁵⁸. Há relatos de anormalidades dentárias em 20% a 70% dos pacientes⁶.

As desordens neurológicas e psiquiátricas incluem: depressão, ansiedade, neuropatia periférica, ataxia cerebelar, cefaleia, atraso no desenvolvimento, epilepsia, hipotonia, autismo e dificuldade de aprendizado^{6,57}. No sistema músculo esquelético, há diversos relatos de osteoporose em celíacos, sendo uma das teorias para essa alteração o hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D e a inflamação sistêmica presente na doença. Miopatias também podem estar presentes e uma hipótese de fator etiológico seria a deficiência de vitamina E. São mais raros os relatos de artrite associada à DC^{55,57}.

O aumento de enzimas hepáticas é frequentemente descrita e alguns estudos relatam que ela pode estar presente em 26-57% das crianças ao diagnóstico de DC. Geralmente é uma elevação leve de aminotransferases, não associada à hepatoesplenomegalia, sem achados específicos na biópsia e que desaparece na maioria dos casos em média após um ano de dieta sem glúten⁵⁹. Alguns estudos relatam que o aumento de aminotransferases pode ser a única manifestação clínica da DC em aproximadamente 4% dos pacientes⁵⁷.

Sintomas ginecológicos e obstétricos são também descritos: infertilidade, abortos de repetição, amenorreia, dismenorreia, crescimento intrauterino restrito,

menopausa precoce e menarca tardia^{60,61}. Há algumas descrições de cardiomiopatia e cardite em pacientes celíacos, mas essa associação ainda é fraca⁶².

A dermatite herpetiforme, conforme já descrito anteriormente, é considerada uma manifestação cutânea específica da doença celíaca⁴⁷. Outras doenças que tem associação com a doença celíaca são: nefropatia por IgA, hemossiderose pulmonar idiopática, linfoma não Hodgkin, adenocarcinoma de intestino delgado e hemocromatose⁵⁷.

Existem também pacientes que apresentam a forma assintomática/subclínica da doença, caracterizada por casos abaixo do limiar de detecção clínica, sem sinais ou sintomas suficientes para desencadear a pesquisa por DC na prática clínica, mas com alterações histológicas e sorológicas. Nesses pacientes, o diagnóstico é feito através de triagem sorológica principalmente em grupos de risco ou por meio de screening populacionais para pesquisa de prevalência¹. São considerados grupos de risco: parentes de primeiro grau de um paciente celíaco, doenças autoimunes e algumas síndromes genéticas. Dentre os parentes de primeiro grau de um paciente com doença confirmada, estudos acharam uma prevalência de 2,6 a 9,5% de celíacos⁶³. Se já houver mais de um caso detectado na família, essa porcentagem pode subir para 17,2 a 21,3%⁶⁴.

Há uma forte associação da doença celíaca e outras doenças autoimunes (Quadro 1). Estima-se que 15 % dos pacientes celíacos apresentam alguma outra doença autoimune. Foi sugerido que essa associação pode ser explicada por compartilharem uma base patogênica comum, como a susceptibilidade genética associada ao HLA, gatilhos ambientais similares e perda da barreira intestinal com aumento da permeabilidade^{2,65}. Existem relatos de prevalência de doença celíaca em 3-6% dos pacientes com hepatite autoimune, em 3% dos com colangite esclerosante primária, em 2-11% dos com diabetes tipo 1, em 2-7% dos com doenças da tireoide (Graves e Hashimoto), em 5-12% dos com doença de Addison, em 2,5 – 7% dos com artrite reumatoide juvenil e em 4,5 – 15% dos com Síndrome de Sjögren. Percebe-se que essa prevalência é muito maior do que a encontrada na população geral, que gira em torno de 1%².

Há também associação da doença celíaca com desordens cromossômicas (Quadro 1), como a Síndrome de Down, Síndrome de Turner e Síndrome de William, sendo a prevalência estimada de celíacos nessas síndromes de 3 a 5%⁶⁶, 6 a 9,4%^{3,67} e 3 a 9,5% respectivamente^{68,69}.

A deficiência seletiva de IgA é a imunodeficiência humana mais comum, com prevalência geral estimada de 1:600, e está associada a infecções respiratórias e intestinais de repetição, alergias e doenças autoimunes. É 10 a 15 vezes mais comum em celíacos se comparados à população geral, com prevalência estimada de 2% a 3%. Pode levar a resultado falso negativo ao se utilizar métodos sorológicos baseados em IgA^{53,70}.

Existe também a DC potencial, que é um conceito que vem sendo muito utilizados ultimamente e que consiste em pacientes assintomáticos com biópsia intestinal normal, mas com alguma sorologia alterada e HLA DQ2 e/ou DQ8 presentes. Nesse grupo somente se indica a dieta sem glúten se, durante o acompanhamento, houver confirmação da doença em alguma biópsia intestinal subsequente^{1,7}.

Por muito tempo considerou-se que a DC era uma doença pediátrica, mas, apesar de sabermos que ela pode se apresentar em diversas faixas etárias, considera-se que existam diferenças significativas entre as manifestações em adultos e crianças. Estudos vêm demonstrando que a DC é de 2 a 5 vezes mais frequente em crianças em relação aos adultos. Clinicamente também há diferenças, com uma proporção de casos clássicos muito superior em crianças. Já as doenças autoimunes associadas são muito mais prevalentes em adultos (42% contra 5 % nas crianças). A dermatite herpetiforme é considerada uma manifestação quase que exclusiva da faixa etária dos adultos, assim como complicações malignas da doença, como o linfoma intestinal. As razões para essas diferenças ainda não estão estabelecidas^{71, 72}.

5.3 Mudança do padrão da doença celíaca ao longo do tempo

Nas últimas décadas, houve o aumento da conscientização sobre as diversas formas de apresentação da DC, assim como o aprimoramento das técnicas sorológicas que possibilitam seu diagnóstico¹². Consequentemente, estudos desde a década de 80^{73,74} vêm descrevendo uma mudança no padrão da doença, com aumento da proporção de pacientes sem o quadro clássico da doença ou mesmo assintomáticos.

Em 1997, George et al. analisaram os casos de DC em crianças diagnosticados na Holanda de 1975 a 1994 (213 casos) e demonstraram aumento

progressivo de incidência, com grande predomínio de casos clássicos e ainda sem demonstrar a mudança no padrão de apresentação da doença¹⁴.

D'Archivio et al. (2004) analisaram as características da apresentação clínica da DC em 1968 pacientes na Itália no período de 1982 a 2002 e encontraram que a partir de 1993 houve redução dos casos que se apresentavam com diarreia e outros sintomas clássicos (58,4% x 43,3%) e aumento de casos assintomáticos (7,9% x 11,5%)¹⁰.

Steens et al. (2005) compararam os casos de DC em crianças diagnosticados na Holanda em 1975 a 1990 (223 casos) com aqueles de 1993 a 2000 (1017 casos), encontrando um aumento importante de número de casos diagnosticados no último período, assim como a redução de casos clássicos (72% contra 41%)⁹.

Em 2006, Rampertab et al. analisaram todos os pacientes (590) diagnosticados como celíacos no *Columbia Presbyterian Medical Center* da cidade de Nova Iorque no período de 1981 a 2004 e encontraram redução progressiva dos casos que se apresentavam com diarreia e aumento importante de casos assintomáticos diagnosticados por triagem nos últimos anos¹⁵. Também em 2006, Ravikumara et al. analisaram os casos pediátricos de DC (86 pacientes) diagnosticados no *University Hospital of Wales*, no Reino Unido, de 1983 a 2004, confirmando a tendência de aumento de casos assintomáticos e redução de sintomas gastrointestinais ao diagnóstico¹⁶.

Poddar et al. (2006) analisaram 300 crianças da Índia no período de 1997 a 2003 encontrando que lá ainda havia predomínio dos casos clássicos (84%) e sugere que seria necessário melhorar a conscientização naquele país para os casos atípicos¹¹. Já Rawal et al. (2010) analisaram 134 crianças diagnosticadas de 2006 a 2007 na Índia e encontraram que aproximadamente 54% delas apresentavam quadro clássico, o que sugere uma redução em relação a trabalhos anteriores realizados nesse país¹⁸.

Em 2007, Garampazzi et al., estudaram 307 casos pediátricos de DC no norte da Itália nos períodos de 1987 a 1995 e 1996 a 2006, encontrando um aumento da idade ao diagnóstico, redução da porcentagem de casos clássicos e aumento de pacientes assintomáticos no último período¹². Roma et al. (2009) reviram os 284 casos de crianças que foram diagnosticadas com DC em um centro da Grécia no período de 1978 a 2007, também demonstrando aumento da idade ao diagnóstico,

aumento de casos não clássicos (1,4% entre 1978-1987 contra 36,2% entre 1998-2007) e de pacientes assintomáticos ao longo do período¹⁷.

Volta et.al (2014) publicaram um artigo em que analisam todos os casos diagnosticados de 1998 a 2012 em um centro de referência de Bolonha na Itália e comparam os subgrupos 1998-2007 (318 pacientes) e 2008-2012 (452 pacientes). Mostrou-se uma tendência de aumento de casos diagnosticados por ano no último período, assim como aumento da prevalência de casos não clássicos (43,1% x 58,2%) e subclínicos (9,7% x 28,5%) e redução dos casos clássicos (47,2 % x 13,3%)¹⁹. Também na Turquia foi encontrada tendência semelhante em estudo de 2015 de Gokce et al (2015)⁸. com 191 crianças diagnosticadas de 2005 a 2012, sendo que, no período de 2005 a 2008, 53,1% dos casos tinham apresentação clássica, 41,7% não clássica e 5,2% assintomáticas, contra 34,7%, 47,4% e 15,8% respectivamente no período de 2008 a 2012.

Já Kivelä et al. (2015) afirmam que talvez as mudanças de apresentação clínica tenham atingido um platô nos últimos anos, pelo menos em crianças finlandesas. Após análise de 596 crianças celíacas diagnosticadas de 1966 a 2013 em diversos centros da Finlândia, chegou-se à conclusão que a tendência de aumento da incidência e da proporção de casos não clássicos e assintomáticos que era observada desde a década de 1990, apresentou estabilização entre 2000 e 2013⁷⁵.

Não há nenhum estudo semelhante aos que foram citados anteriormente que fora feito no Brasil.

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença celíaca é feito através de marcadores sorológicos, histologia intestinal, marcadores genéticos e resposta à dieta sem glúten. Algumas vezes não é fácil firmar o diagnóstico de DC, devido a resultados discordantes da clínica, sorologia e histologia⁵³.

6.1 Marcadores sorológicos

Diversos marcadores sorológicos vêm sendo utilizados para ajudar o diagnóstico, a monitorização do tratamento e triagem de indivíduos assintomáticos.

Um dos primeiros anticorpos descrito foi o anticorpo anti-gliadina bruta (AGA, do inglês *anti-gliadin antibodies*) IgG e IgA, na década de 1980, que se liga à

gliadina nativa (componente da proteína do glúten presente no trigo). No entanto, sua especificidade e sensibilidade são muito baixas e com o tempo esse método se tornou obsoleto⁶².

Já o anticorpo antiendomísio (EmA, do inglês *endomysial autoantibodies*), tem como alvo o endomísio que é uma bainha de miofibrilas reticulares que envolvem a musculatura lisa e foi introduzido em meados da década de 1980. É um ótimo marcador do dano da mucosa intestinal em pacientes não tratados. Possui uma especificidade de quase 100% e sensibilidade de 52-100% para o diagnóstico. No entanto, é um método relativamente caro e demorado, que utiliza a imunofluorescência (antígenos de esôfago de primata ou tecido do cordão umbilical) e que necessita de avaliação através de microscópio, com grande potencial de resultados discordantes interobservador^{37, 62}. É descrito que sua sensibilidade é menor em lesões da mucosa intestinal mais leves e entre crianças menores de 2 anos⁷⁶. Em paciente em dieta de exclusão de glúten, seus títulos negativam, sendo um bom marcador para avaliar a adesão ao tratamento⁴⁷.

O anticorpo antitransglutaminase tecidual (anti-TGt) foi descoberto no final da década de 1990 e rapidamente se tornou o teste de escolha para a pesquisa inicial da DC. É um teste de ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para IgA e IgG que possui valores quantitativos. O anti-TGt IgA possui uma sensibilidade e especificidade maior que 95%, sendo mais reprodutível e barato que o EmA, apesar de menos específico⁷⁶. Assim como para o EmA, há relatos de baixa especificidade e sensibilidade desse teste para crianças menores de 2 anos⁷⁷. Isoladamente, o anti-TGt IgA é o mais eficiente marcador sorológico para detecção de DC e pode ser usado também para acompanhar a adesão à dieta⁵³.

Mais recentemente, vem sendo estudado o teste da antigliadina deaminada (DGP, do inglês *Deamidated Gliadin Peptides*), substituindo o da antigliadina bruta. O resultado também é informado em valores quantitativos. O anti-DGP IgA possui uma sensibilidade de 85% e especificidade de 95% enquanto o anti-DGP IgG possui sensibilidade e especificidade de aproximadamente 82% e 99% respectivamente. Vem sendo considerado um bom teste para avaliação de crianças menores de 2 anos, sendo que em um estudo foi encontrado que ele precede o anti-TGt em quase 73% das crianças pequenas^{29,76,77}.

O último guideline da ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) de 2012, recomenda que inicialmente

seja feito IgA sérica total juntamente com a anti-TGt IgA em pacientes sintomáticos. Em pacientes que possuam deficiência seletiva de IgA, sugere-se a realização de um teste baseado em IgG (anti-TGt ou anti-DGP ou antiendomísio) ou testes que tenham kits que misturem IgA e IgG. Testes com o anti-DGP devem ser realizados naqueles pacientes com clínica muito sugestiva, mas que tenham resultados negativos em outros testes, especialmente em crianças menores de 2 anos. Não se recomenda o uso de anti gliadina bruta. Ao se solicitar uma sorologia para o diagnóstico, deve-se saber se o paciente já está em restrição de glúten ou se está em uso de drogas imunossupressoras, pois nessas situações um resultado negativo pode não ser confiável. Uma novidade desse guideline é que para pacientes com títulos de anti-TGt IgA maiores que 10 vezes o valor de referência, o diagnóstico de DC pode ser dado sem a realização de biópsia, desde que haja positividade do EmA (testes realizados em amostras de tempos diferentes), com a sugestão de testar o HLA para reforçar o diagnóstico²⁰.

Após o início da dieta sem glúten, os marcadores sorológicos ainda podem permanecer positivos por seis meses a um ano⁵³.

6.2 Histologia

As apresentações histológicas da DC são muito amplas e incluem: atrofia vilositária parcial a total, alongamento de criptas, diminuição da relação vilosidade/cripta, aumento de linfócitos intraepiteliais, ausência da borda em escova, anormalidades das células epiteliais (se tornam achatadas, cuboidais e pseudoestratificadas) e infiltração da lâmina própria por linfócitos, mastócitos, eosinófilos e basófilos²⁰.

A biópsia é geralmente feita por endoscopia digestiva alta e recomenda-se que sejam retirados pelo menos 4 fragmentos da segunda e terceira porção do duodeno e pelo menos uma amostra do bulbo duodenal. É importante que seja feita a análise de múltiplos fragmentos de biópsia, uma vez que a mucosa intestinal pode ser acometida de forma salteada. Durante a endoscopia podem ser visualizados os seguintes achados sugestivos de DC: pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação^{20,53}. O acometimento da mucosa do intestino delgado ocorre mais severamente na região proximal, reduzindo distalmente⁷⁸.

A classificação histológica mais utilizada é a proposta por Marsh em 1992 e modificada por Oberhuber em 1999, chamada de Classificação de Marsh-Oberhuber ou classificação de Marsh modificada, que estadia a doença em 4 tipos:

- Marsh tipo 0: lesão pré infiltrativa, histologia intestinal normal;
- Marsh tipo I: lesão infiltrativa, arquitetura das vilosidades e mucosa normais, aumento dos linfócitos intraepiteliais (>25 linfócitos por 100 enterócitos contados).
- Marsh tipo II: lesão hiperplásica, semelhante ao Marsh I, mas apresenta também hiperplasia de criptas. Redução da relação vilosidade/cripta (normal é de 3:1 a 5:1);
- Marsh tipo III: lesão destrutiva, com aumento de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades. Subdividida em:
 - Marsh tipo IIIa: atrofia parcial de vilosidades;
 - Marsh tipo IIIb: atrofia subtotal de vilosidades;
 - Marsh tipo IIIc: atrofia total de vilosidades

O aumento de linfócitos intraepiteliais com arquitetura normal da mucosa (Marsh tipo I) é uma apresentação inespecífica, uma vez que pode ser encontrada em diversas outras situações, como doenças autoimunes (Lupus, Artrite reumatóide, tireoidite de Hashimoto), pacientes em uso de antiinflamatório não esteroidais, agressão por agentes infecciosos (enterite viral, giardíase) e alergia alimentar^{5,7,53,78}.

A biópsia pode ser dispensada em casos de dermatite herpetiforme ou se o título de anti-TGt IgA for maior que 10 vezes o valor de referência, associado à positividade do EmA (desde que não sejam da mesma amostra sanguínea) e um resultado de HLA compatível (heterodímeros DQ2 e/ou DQ8)⁷.

Após a instituição da dieta sem glúten, pode ser necessário de 6 a 24 meses para a recuperação da mucosa, que ocorre na direção caudocefálica⁷⁸.

O guideline da ESPGHAN sugere que após um resultado positivo de anti- TGt ou anti-DGP é possível confirmar o diagnóstico de DC com uma histologia consistente (Marsh tipo 2 ou 3). Se a histologia for tipo 0 ou 1 de Marsh, deve-se realizar mais exames antes de se estabelecer o diagnóstico²⁰.

6.3 Biologia Molecular

Os principais determinantes da susceptibilidade genética para a DC são os genes HLA classe II DQA e DQB codificados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) presentes no

braço curto do cromossomo 6. Estima-se que em 90-95% dos pacientes encontra-se o heterodímero HLA-DQ2 e na maioria do restante o HLA-DQ8. Vem sendo demonstrado que existe uma pequena porcentagem de pacientes que não apresenta nenhum alelo do HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8, mas ainda são necessários mais estudo para confirmar esse dado e definir se haveria algum outro HLA associado⁴².

Fora da região do HLA, existem outras áreas genômicas relacionadas à DC, que controlam respostas imunes, mas sua contribuição para a genética da doença é menor quando comparada aos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Um desses genes seria o CTLA4 (do inglês *cytotoxic T-lymphocyte associated*), localizado no cromossomo 2q33, que está envolvido na supressão da resposta imune⁵.

Considera-se que os pacientes que são homozigotos para o HLA-DQ2 têm cinco vezes mais chances de desenvolver a doença em comparação com aqueles que são heterozigotos. Há também associação da homozigose do HLA-DQ2 com a maior prevalência de sintomas clássicos, menor idade ao diagnóstico e doenças autoimunes⁷⁹.

O último protocolo da ESPGHAN sugere que a tipagem do HLA-DQ2 e DQ8 seja oferecida àqueles pacientes em que existam dúvidas quanto ao diagnóstico e que, no caso de a pesquisa ser negativa para ambos, deve-se investigar algum diagnóstico diferencial da DC. Também afirma que em grupos de risco para o desenvolvimento de DC (parentes de primeiro grau, doenças autoimunes e condições associadas à doença), a triagem seja iniciada pela pesquisa de HLA-DQ2 e HLA-DQ8, quando disponíveis. Um resultado negativo quase eliminaria a chance de desenvolvimento da DC, não sendo necessário o acompanhamento com sorologias seriadas. Outra orientação seria realizar a tipagem do HLA DQ2 e HLA DQ8, para adicionar força ao diagnóstico, naqueles pacientes com clínica sugestiva associada com títulos de anti-TGt IgA maior que 10 vezes o valor de referência com EmA positivo, quando se considerar não fazer a biópsia²⁰.

Tendo em vista que estudos vêm demonstrando que existem pacientes com DC com HLA DQ2 e DQ8 negativos, apesar de sintomas típicos, sorologia e biópsia sugestivas, deve-se ter cautela em excluir esse diagnóstico apenas devido ao resultado negativo de HLA.

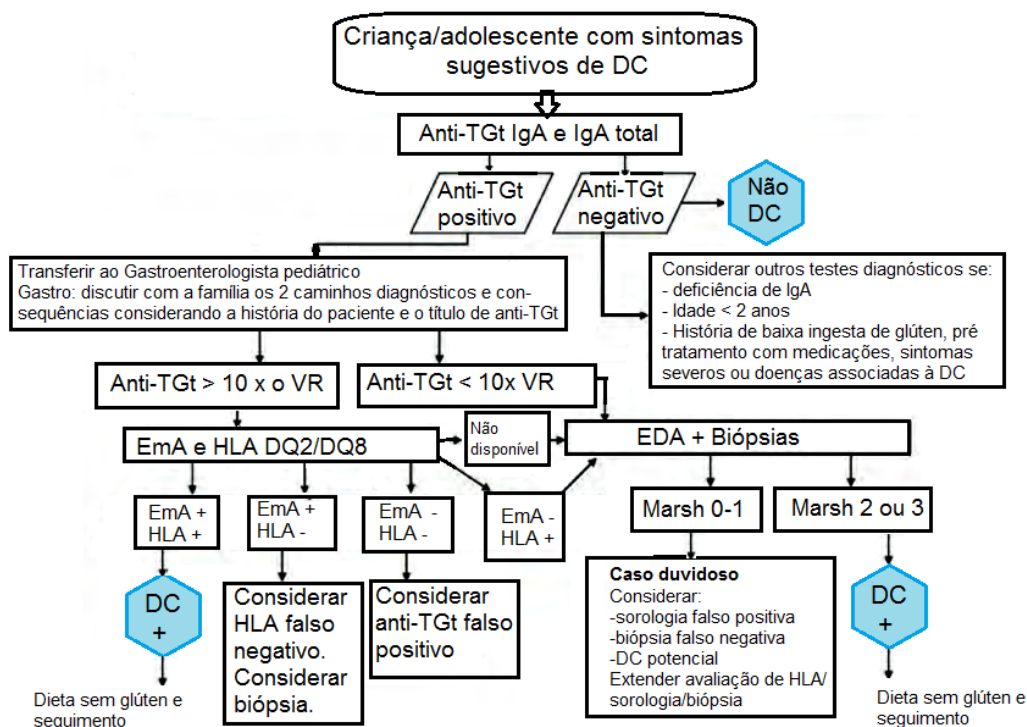
6.4 Fluxograma diagnóstico ESPGHAN

O último protocolo da ESPGHAN, de 2012, sugere que dois grupos de pacientes sejam investigados para DC²⁰.

O primeiro grupo seria daquelas crianças e adolescente com sinais ou sintomas não explicados por outra causa, como: diarreia crônica ou intermitente, *failure to thrive*, perda de peso, baixa estatura, atraso da puberdade, amenorreia, anemia ferropriva, náusea ou vômitos, dor ou cólica ou distensão abdominal crônica, constipação crônica, estomatite aftosa recorrente, fadiga crônica, lesões de pele sugestivas de dermatite herpetiforme, fraturas não condizentes com o trauma sofrido, osteopenia, osteoporose e alteração de enzimas hepáticas²⁰.

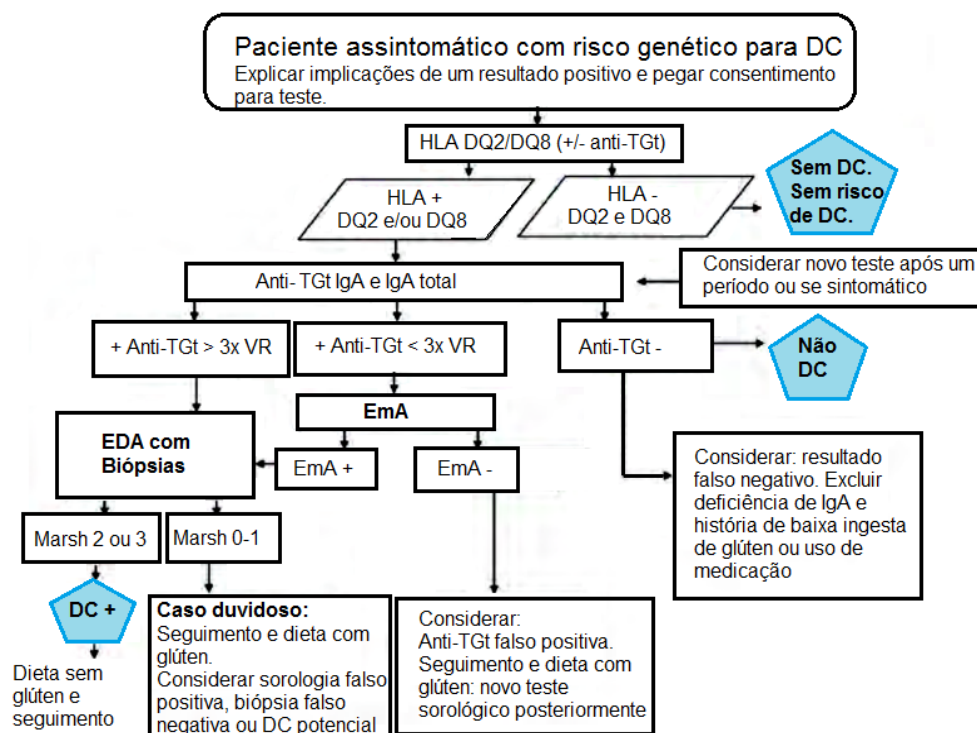
Já o segundo grupo seria daquelas crianças e adolescente assintomáticos, mas com risco aumentado para desenvolvimento de DC, como: diabetes tipo 1, síndrome de Down, doenças autoimunes da tireóide e do fígado, síndrome de Williams, Síndrome de Turner, deficiência seletiva de IgA e parentes de primeiro grau de um celíaco²⁰. Foram desenvolvidos fluxogramas com as recomendações diagnósticas destes 2 grupos, que se encontram nas Figuras 1 e 2.

Figura 1 Fluxograma da ESPGHAN para o diagnóstico de DC no paciente sintomático



Legenda: DC – Doença celíaca; Anti-TGt – Antitransglutaminase tecidual; IgA – Imunoglobulina A; VR – valor de referência; EmA – Antiendomísio; HLA – Antígeno leucocitário humano; EDA – endoscopia digestiva alta.
Fonte: HUSBY S et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN. 2012 jan; 54 (1): 136-160.

Figura 2 Fluxograma da ESPGHAN para o diagnóstico de DC no paciente assintomático



Legenda: DC – Doença celíaca; Anti-TGt – Antitransglutaminase tecidual; IgA – Imunoglobulina A; VR – valor de referência; EmA – Antiendomísio; HLA – Antígeno leucocitário humano; EDA – endoscopia digestiva alta.

Fonte: HUSBY S et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN. 2012 jan; 54 (1): 136-160.

7 TRATAMENTO

O tratamento para a DC é a eliminação do glúten da dieta para o resto da vida, o que na maioria das vezes envolve mudanças drásticas do hábito alimentar do paciente. Com a dieta sem glúten é possível alcançar a regressão dos sintomas, normalização da biópsia intestinal e redução das complicações relacionadas na maioria dos pacientes⁸⁰.

É importante o acompanhamento com nutricionistas experientes, para adequação alimentar e orientação sobre as possibilidades de substituição⁸¹. A análise de cereais usados em alimentos sem glúten sugere que eles podem conter menos ferro, fibra, folato, tiamina, riboflavina e niacina, uma vez que muitas das farinhas tradicionais com glúten são enriquecidas com vitaminas e, por isso, deve-se acompanhar o paciente para deficiências nutricionais e adequar sua dieta⁸². Os pacientes com DC ativa apresentam alto risco de deficiência de zinco, folato, ferro e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), devendo-se considerar a sua reposição⁶.

A adesão à dieta sem glúten é muito difícil. Muitos produtos industrializados possuem glúten em sua composição, na forma de espessantes ou conservantes, e por isso, é importante orientar os pacientes e pais a lerem todos os rótulos antes de consumir produtos⁸¹. No Brasil, desde 2003 a Lei 10.674/03 obriga que os fabricantes de produtos alimentícios escrevam no rótulo se eles contêm ou não glúten. O *Codex Alimentarius* internacional define os alimentos sem glúten como aqueles contendo menos de 20 ppm de glúten⁸¹.

Para a substituição do trigo, centeio e cevada, costumam-se usar produtos à base de arroz, milho, sorgo (milho-zaburro), amêndoas, plantas leguminosas, soja, trigo-sarraceno, chia, grão de bico, quinoa e mandioca⁸⁰. A aveia, se não contaminada por outros grãos que contêm glúten, também pode ser consumida⁸¹. Os produtos sem glúten são geralmente mais caros, em muitos locais podem ser difíceis de ser encontrados e às vezes não são tão saborosos quando comparados aos produtos com glúten⁸³. O mercado de alimentos sem glúten cresceu muito nos últimos anos, facilitando o acesso a esses produtos e aumentando a sua diversidade. Estima-se que em 2010, a venda de produtos sem glúten se aproximou de 2,5 bilhões de dólares³⁷.

Outro ponto de dificuldade para a adesão à dieta sem glúten é a questão social, já que pacientes celíacos apresentam dificuldades em eventos sociais ou restaurantes, por não poderem comer grande parte dos produtos ou mesmo por não saberem se os alimentos contêm glúten⁸⁴. A adesão à dieta isenta de glúten a longo prazo está associada à prejuízos na qualidade de vida, como em atividades sociais, necessidade de comer mais em casa e sentimentos de ansiedade, isolamento e frustração⁸⁵. As transgressões costumam ser mais comuns em pacientes que tinham sintomas extraintestinais ou eram assintomáticos ao diagnóstico⁵⁴.

Pacientes celíacos que não aderem à dieta têm um risco aumentado de desenvolvimento de complicações como adenocarcinoma intestinal e linfoma de células T associado à enteropatia⁵.

Existem pesquisas atualmente em curso sobre possíveis medicamentos e mesmo com trigo modificado geneticamente, mas a dieta sem glúten ainda é o único pilar do tratamento da DC⁸³.

Os pacientes com DC devem ser acompanhados periodicamente para avaliação da aderência à dieta sem glúten e pesquisa de complicações. Em crianças, deve-se dar especial atenção ao acompanhamento do crescimento e

desenvolvimento. O monitoramento da transgressão da dieta deve ser feito com a combinação de história clínica e sorologia. A realização de endoscopia para nova biópsia é recomendada nos casos de persistência dos sintomas apesar do tratamento correto. Deve-se incluir no seguimento a repetição dos exames laboratoriais que se encontravam alterados ao diagnóstico⁸¹.

8 ANÁLISE DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DO HC/UFMG

8.1 Objetivos

O objetivo do estudo foi avaliar o perfil dos pacientes que frequentam o ambulatório de gastroenterologia pediátrica do HC/UFMG, com foco no modo que a doença celíaca se apresentou ao diagnóstico.

8.2 Metodologia

A avaliação da apresentação clínica da DC ao diagnóstico foi realizada em crianças e adolescentes celíacos do ambulatório de gastroenterologia pediátrica do HC/UFMG, de junho a outubro de 2015.

8.2.1 Seleção da amostra

Os pacientes com DC foram selecionados por busca ativa no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HC - UFMG.

Os critérios de inclusão foram:

- Crianças e adolescentes de ambos os gêneros, com idade entre 0 e 18 anos ao diagnóstico da DC;
- Diagnóstico de DC de acordo com biópsia intestinal, segundo critérios internacionais;

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes que não concordaram em participar da pesquisa.
- Pacientes com diagnóstico duvidoso.

8.2.2 Protocolo

Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram convidados a participar do estudo 38 pacientes com DC. Todos concordaram em participar.

Para cada paciente, foi preenchido um questionário (Anexo 1), em que constavam os seguintes dados: clínicos, sóciodemográficos, exames laboratoriais e resultado de biópsias. Foi feita a consulta de dados no prontuário do paciente durante a consulta também.

8.2.3 Análise estatística:

Inicialmente foi realizada a avaliação das características do grupo: idade, gênero, idade ao diagnóstico, tempo de sintomas antes do diagnóstico, sintomas e hábito intestinal ao diagnóstico, transgressão da dieta sem glúten, presença de outras doenças, história familiar de doença celíaca, consanguinidade dos pais e sintomas e hábito intestinal após a instituição da dieta.

Utilizou-se o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*® 17.0 (Armonk, New York, USA) para as análises estatísticas dos dados gerais. As variáveis quantitativas foram descritas por média \pm desvio-padrão (DP) e mediana (intervalo interquartil- IQR - Interquartile Range), quando tinham distribuição normal ou não, respectivamente. Já as variáveis qualitativas foram descritas por meio das frequências absolutas e porcentagem.

Posteriormente foi feita a divisão dos pacientes em grupos de acordo com o ano do diagnóstico e a classificação da DC. Para a divisão dos pacientes de acordo com o ano do diagnóstico foram criados 3 grupos em que todos os pacientes foram alocados: diagnóstico em 2005 ou antes (grupo 1), diagnóstico de 2006 a 2010 (grupo 2) e diagnóstico de 2011 a 2015 (grupo 3).

Para a divisão dos pacientes de acordo com a classificação da doença foram criados 3 grupos em que todos os pacientes foram alocados: DC clássica, DC não clássica e DC subclínica/assintomática. Para a classificação em DC clássica foi considerada a presença de diarreia associada a dor ou distensão abdominal e perda de peso ou baixo peso. Para a DC não clássica, foram consideradas queixas ao diagnóstico que não se enquadravam no quadro clássico. Já o grupo de DC subclínica/assintomática incluiu os pacientes sem sintomas ao diagnóstico.

Foi realizada a comparação dos 3 subgrupos de ano do diagnóstico para: idade ao diagnóstico, gênero, classificação da DC, transgressão da dieta, sintomas de atopia e doença autoimune associada. Também foi realizada a comparação dos 3 subgrupos da classificação da doença para: idade ao diagnóstico, gênero, tempo de sintomas antes do diagnóstico, sintomas de atopia, doença autoimune associada e transgressão da dieta.

Para a comparação de subgrupos foi utilizado o programa GraphPad Prism 6® para Mac OS X, versão 6.0 (San Diego, Califórnia, USA). O nível de significância considerado foi de 0,05. As variáveis contínuas dos três subgrupos pré definidos, com relação ao ano de diagnóstico e à classificação da DC, foram inicialmente

comparadas pelos testes ANOVA, quando havia distribuição normal e variância constante (avaliado pelo teste de Levene), e Kruskal Wallis quando não havia distribuição normal. Diante da existência de diferença com significância estatística entre os três grupos, passou-se a análise comparativa das variáveis de cada par dos grupos. Para tal, foram utilizados Teste t, quando havia distribuição normal, e Mann Whitney, quando não. O teste para avaliação de normalidade utilizado foi o Shapiro Wilks. Para as variáveis categóricas, na comparações entre os pares de grupos, utilizou-se os testes de Qui-quadrado quando os valores apresentados nas caselas eram maiores ou iguais a cinco e o teste exato de Fischer quando existiam valores menores que 5.

8.2.4 Aspectos éticos

Todos os pacientes e responsáveis concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para serem incluídos no estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG (COEP - UFMG) – CAAE – (12064913.4.0000.5149).

8.3 Resultados

Foram incluídos 38 pacientes com diagnóstico confirmado de DC (Tabelas 1 e 2), sendo 14 meninos (36,8%) e 24 meninas (63,2%), com idade média atual de 12,1 anos. A idade ao diagnóstico variou de nove meses a 18 anos, com média de 5,4 anos. Os dados sobre tempo de sintomas antes do diagnóstico estavam disponíveis em 47, 4% dos pacientes e variou de um mês a 30 meses, com média de 7,3 meses.

Tabela 1 Características gerais dos pacientes e divisão dos pacientes em subgrupos de acordo com a classificação da DC

	Geral	DC clássica (A)	DC não clássica (B)	DC assintomática (C)	Valor de p
Número de pacientes	38	25 (65,8%)	9 (23,7%)	4 (10,5%)	
Gênero					p=0,1576
-masculino	14(36,8%)	9 (36%)	5 (55,5%)	0	
-feminino	24(63,2%)	16 (64%)	4 (44,5%)	4 (100%)	

Idade atual	12,1	11,7	13,1	14,7	p=0,4707
(anos)	(2-20 anos, DP 5,107)	(3-20 anos, DP 4,918)	(7-20 anos, DP 5,011)	(9-19 anos, DP 4,349)	
Idade ao	5,4	3,2	9,1	11	<u>p=0,0001</u>
diagnóstico	(9 meses –	(9 meses –	(2-18 anos;	(7-16 anos;	AxB:
(anos)	18 anos; DP 4,940)	14 anos; DP 3,243)	DP 5,487)	DP 3,916)	p=0,0014
					AxC:
					p=0,0023
					BxC:
					p=0,7050
Doença	5	2	1	2	p=0,0683
autoimune					
associada					
Tempo de	7,3	7	9,5		p=0,9436
sintomas	(1 a 30	(1 a 30	(1 a 18		
até o	meses,	meses, DP	meses, DP		
diagnóstico	DP 7,475)	7,280)	12,020)		
(meses)					

Legenda: DP – desvio padrão;

Tabela 2 Características gerais dos pacientes e divisão dos pacientes em subgrupos de acordo com o ano de diagnóstico da DC

	Geral	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Valor de p
Número de	38	11 (29%)	10 (26,3%)	17 (44,7%)	
pacientes					
Gênero					
-masculino	14(36,8%)	4 (36,4%)	3 (30%)	7 (41,2%)	p=0,8439
-feminino	24(63,2%)	7 (63,6%)	7 (70%)	10(58,8%)	
Idade atual	12,1	15,7	11,7	10,5	<u>p=0,0165</u>
(anos)	(2-20 anos, DP 5,107)	(12-20 anos, DP 2,573)	(9-18 anos, DP 3,368)	(3-20 anos, DP 5,712)	

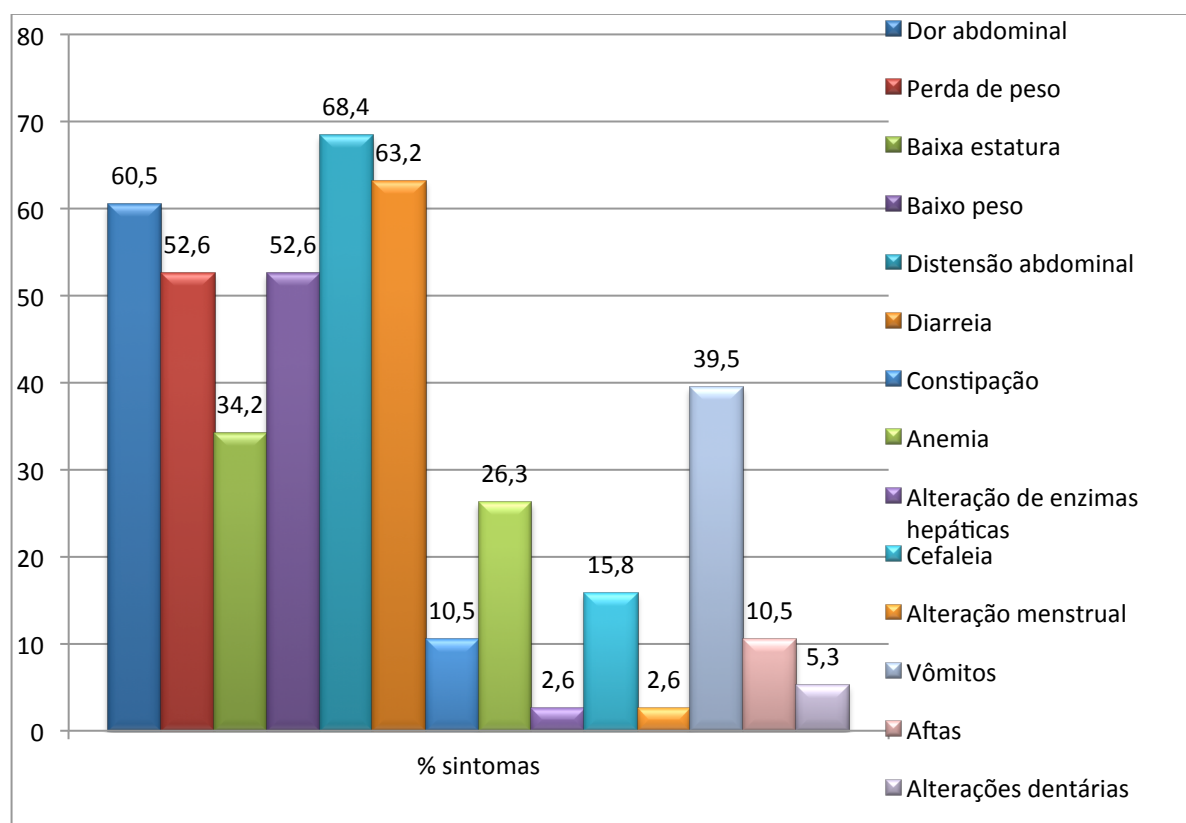
Idade ao diagnóstico (anos)	5,4 (9 meses – 18 anos; DP 4,940)	1,9 (9 meses – 4 anos; DP 0,939)	5,4 (2-12 anos; DP 3,534)	7,8 (1-18 anos; DP 5,861)	<u>p=0,0055</u> Grupo 1x2: p= 0,1749 Grupo 1x3: p=0,0038 Grupo 2x3: p=0,3647
Apresentação da DC					<u>p=0,0438</u> Grupo 1x2: p=0,0660 Grupo 1x3: p=0,0137 Grupo 2x3: p=0,5121
-clássica	25 (65,8%)	11 (100%)	6 (60%)	8 (47,1%)	
-não clássica	9 (23,7%)	0	2 (20%)	7 (41,2%)	
-assintomática	4 (10,5%)	0	2 (20%)	2 (11,7%)	
Doença autoimune associada	5	1	1	3	p=0,7610
Transgressão da dieta	18 (47,4%)	8 (72,7%)	4 (40%)	6 (35,3%)	p=0,1320
Tempo de sintomas até o diagnóstico (meses)	7,3 (1 a 30 meses, DP 7,475)	6 (1 a 12 meses, DP 4,000)	7 (2 a 12 meses, DP 7,071)	9,6 (1 a 30 meses, DP 11,880)	p=0,9857

Grupo 1: diagnóstico em 2005 ou antes. Grupo 2: diagnóstico em 2006-2010. Grupo 3: Diagnóstico em 2011-2015. Legenda: DP – desvio padrão;

Os sintomas mais frequentes foram (Gráfico 1): distensão abdominal (68,4%), diarreia (63,2%), dor abdominal (60,5%), perda de peso (52,6%), baixo peso (52,6%), vômitos (39,5%), baixa estatura (34,2%), anemia (26,3%), cefaleia (15,8%), constipação (10,5%) e aftas (10,5%). Nenhum paciente tinha conhecimento de ter osteopenia/osteoporose. Não estavam presentes em nenhum dos participantes as

queixas de infertilidade, alergia IgE mediada e dermatite herpetiforme. Apenas um paciente (2,6%) relatou ter apresentado alteração de enzimas hepáticas. Dois pacientes (5,2%) relataram alterações dentárias e uma paciente (2,6%) apresentava alteração menstrual (amenorreia primária). Outras queixas espontâneas foram: desânimo ou fraqueza (10,5%), dor nas pernas (5,2%), queda/fraqueza do cabelo (10,5%), pele ressecada (7,9%) e edema (5,2%).

Gráfico 1 Queixas clínicas ao diagnóstico de DC



A consistência das fezes foi relatada como endurecida, pastosa e líquida em 23,7%, 23,7% e 52,6% dos pacientes respectivamente. Nos pacientes que relatavam diarreia, a frequência evacuatória variou de uma a 20 vezes ao dia, sendo que seis pacientes responderam essa questão com a resposta “várias vezes”, por não saberem quantificar o número de evacuações diárias. Nos pacientes que não tinham diarreia, a frequência evacuatória variou de uma a três vezes ao dia. Havia a queixa de restos alimentares em 34,2% dos pacientes e de hematoquezia em 7,9%.

Após a instituição da dieta sem glúten, houve normalização da frequência e consistência das fezes em todos os pacientes que queixavam de diarreia. Apenas um paciente persistiu com a queixa de presença de restos alimentares e nenhum

persistiu com sangramento. O número de evacuações diárias após a dieta variou de uma a duas vezes ao dia e a consistência das fezes foi considerada pastosa em 60,5% dos pacientes e endurecida no restante. A transgressão ocasional da dieta sem glúten foi admitida em 47,4% dos pacientes, sendo que o restante afirmava seguir a dieta corretamente. Dos sintomas prévios ao diagnóstico, a anemia persistiu em um paciente e a cefaleia em dois.

Havia conhecimento de história familiar de DC em 21,1% dos pacientes e apenas uma paciente era filha de pais consanguíneos. Em dois pacientes foi constatada a deficiência de IgA. Cinco pacientes tinham doença autoimune associada, sendo quatro diabetes tipo 1 e uma tireoidite de Hashimoto. Nove pacientes tinham relato de doenças atópicas: asma, rinite ou dermatite atópica.

Em relação à classificação da DC (Tabela 1), 25 pacientes (65,8%) tinham a apresentação clássica, nove (23,7%) tinham sintomas não clássicos e quatro (10,5%) eram assintomáticos. Ao se comparar esses três grupos de pacientes, encontrou-se diferença significativa em relação à idade ao diagnóstico ($p=0,0001$). A média da idade ao diagnóstico foi de 3,2 anos nos pacientes com a forma clássica da doença, de 9,1 anos nos pacientes com a forma não clássica e de 11 anos nos pacientes assintomáticos. Não houve diferença estatística em relação à idade do diagnóstico entre os pacientes com a forma não clássica e os assintomáticos ($p=0,7050$, IC95% -3,884 a 7,662). Houve diferença ao se comparar os pacientes com a forma clássica com os da não clássica ($p=0,0014$, IC95% 2,117 a 9,586) e com os assintomáticos ($p=0,0023$, IC 95% 2,567 a 12,910).

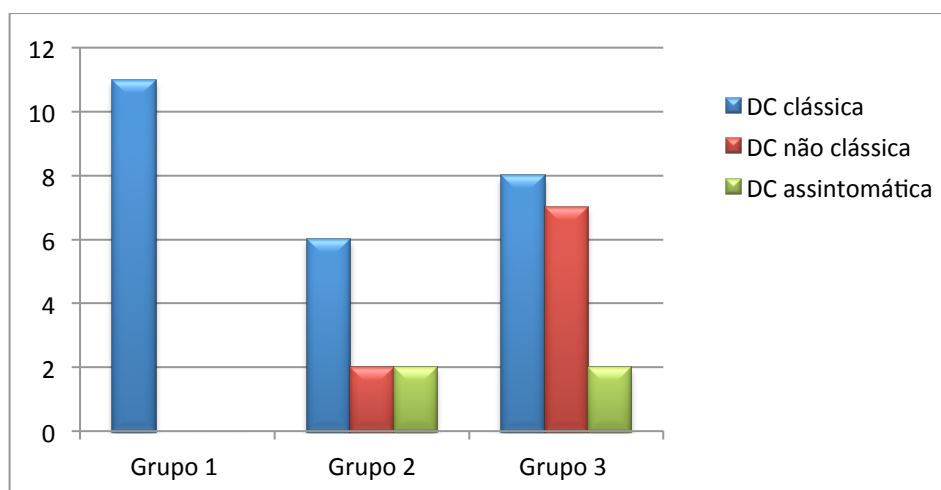
O tempo de sintomas até o diagnóstico foi em média de 7 meses para os pacientes com a apresentação clássica e de 9,5 meses para os com sintomas não clássicos. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação desses 2 grupos em relação à demora do diagnóstico. Ao se comparar os pacientes com as três classificações de DC, não houve diferença em relação ao gênero, sintomas de atopia e doenças autoimunes.

Os pacientes foram divididos em três grupos em relação ao ano do diagnóstico (Tabela 2): grupo 1 com o diagnóstico em 2005 ou antes, grupo 2 com diagnóstico entre 2006 e 2010 e grupo 3 com diagnóstico entre 2011 e 2015. Os grupo 1, grupo 2 e grupo 3 foram compostos respectivamente por onze (29%), dez (26,3%) e 17 crianças (44,7%). Ao comparar os indivíduos desses três grupos houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,0055$) em relação à idade ao

diagnóstico. No grupo 1, 2 e 3 o diagnóstico foi feito em média com 1,9 anos, 5,4 anos e 7,8 anos respectivamente. Não houve significância estatística ao se comparar os grupos 2 e 3 entre si em relação à idade ao diagnóstico ($p = 0,3647$, IC95% -1,871 a 6,668). Também não houve diferença na comparação do grupo 1 e 2 ($p=0,1749$, IC95% -1,181 a 8,180), mas houve diferença entre o grupo 1 e o 3 ($p=0,0038$, IC 95% 1,752 a 10,040).

No grupo 1 todos os 11 pacientes tinham a forma clássica da doença (Tabela 2 e Gráfico 2). No grupo 2, seis crianças tinha a forma clássica, duas a não clássica e duas eram assintomáticas. Já no grupo 3, oito pacientes tinham a forma clássica, sete a não clássica e dois eram assintomáticos. Ao se comparar os três grupos houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0438$) entre eles em relação à forma de apresentação da doença. Não encontrou-se diferença entre o grupo 1 e o 2 ($p=0,0660$) ou entre o grupo 2 e o 3 ($p=0,5121$), mas ao se comparar o grupo 1 e o 3, houve diferença ($p=0,0137$) em relação à apresentação da doença ao diagnóstico.

Gráfico 2 Distribuição dos pacientes em relação às formas de apresentação de DC, divididos de acordo com o ano de diagnóstico.



Grupo 1: diagnóstico em 2005 ou antes. Grupo 2: diagnóstico em 2006-2010.

Grupo 3: Diagnóstico em 2011-2015.

Na comparação dos três grupos entre si não foi encontrada diferença em relação ao gênero, tempo de sintomas antes do diagnóstico, presença de doenças autoimunes ou transgressão da dieta (Tabela 2).

8.4 Discussão / Limitações

O número de pacientes analisado foi pequeno, uma vez que o tempo de coleta de dados foi curto e nem todos os pacientes do ambulatório compareceram a consultas nesse período. Mesmo assim, já foi possível ter uma ideia geral dos pacientes que são acompanhados no ambulatório de gastroenterologia pediátrica do HC/UFMG.

A maioria dos pacientes era do gênero feminino, em uma proporção de 1,7:1, o que se aproxima dos dados da literatura, que sugerem que, por ser uma doença autoimune, a DC é realmente mais prevalente em mulheres, com uma relação estimada de 2-3:1.

A maioria dos casos apresentou a forma clássica da DC, sendo importante ressaltar que no período antes de 2005, todos os pacientes tiveram esse quadro de apresentação da doença. Mesmo analisando os últimos cinco anos, a forma clássica prevalece, apesar do aparecimento de mais casos não clássicos e assintomáticos. O aumento da proporção e número de casos não clássicos nos últimos cinco anos chama a atenção e pode significar que os sintomas atípicos levantaram mais suspeita dos pediatras e outros especialistas para encaminhamento ou solicitação de rastreio.

Dos pacientes com sintomas atípicos, as queixas mais comuns foram vômitos, constipação, dor abdominal, dificuldade para ganhar peso, anemia, baixa estatura, amenorreia e fraqueza. A anemia foi uma queixa ao diagnóstico de 26,3% dos pacientes, que é um valor um pouco acima do relatado na literatura (12-20%). Foi considerada a queixa dos pais e não podemos afirmar que todos eles realmente eram anêmicos, uma vez que não tivemos acesso ao hemograma de todos os pacientes ao diagnóstico. Não podemos também descartar essa alteração nos que responderam não à pergunta. Vale ressaltar que dos dez pacientes que relataram anemia ao diagnóstico, em dois esse era o único sintoma presente que levantou a suspeita de DC. A baixa estatura e baixo peso também foram queixas dos pais e esse dado não foi conferido em curvas, por não termos dados suficientes de todos os pacientes. A investigação de baixa estatura foi responsável pelo diagnóstico em dois pacientes (5,2%).

O número de pacientes assintomáticos foi pequeno, totalizando apenas quatro crianças. Pode ser que não tenha sido possível ter acesso a todos, uma vez que, por não terem queixas, talvez não consultem com tanta frequência. Na nossa

amostra, dois tiveram o diagnóstico devido a triagem por história familiar e dois devido a diabetes tipo 1.

Os dados da literatura indicam que a alteração de enzimas hepáticas está presente em 26% a 57% dos pacientes ao diagnóstico, o que é muito maior do que encontramos em nossos pacientes (2,6%). A explicação para essa discrepância pode ser o fato de não ser rotina solicitar a bioquímica hepática em nosso ambulatório, seja ao diagnóstico ou durante o seguimento. O mesmo vale para osteoporose/osteopenia, já que a densitometria óssea não é disponível, não sendo possível fazer essa triagem em nenhum momento.

Das doenças autoimune associadas, quatro pacientes tinham diabetes e uma paciente tinha tireoidite de Hashimoto. A paciente com hipotireoidismo teve o quadro clássico da DC diagnosticado com 1 anos e 8 meses e a doença da tireoide apareceu apenas com 10 anos. Já os pacientes com diabetes, todos tiveram a DC diagnosticada através de rastreio, que é rotina no serviço de endocrinologia. No entanto, apenas dois eram assintomáticos. Um tinha dor abdominal e diarreia, que melhorou com a dieta sem glúten, sendo classificado como apresentação clássica. O outro tinha queixa de constipação importante, que resolveu após a exclusão do glúten, e foi classificado como quadro não clássico.

No nosso ambulatório, não temos nenhum paciente com síndrome associada à DC, como a síndrome de Down, Turner e Williams. Temos alguns pacientes que foram encaminhados por sorologia alterada, mas que não tiveram o diagnóstico confirmado e são seguidos com sorologia anual.

O deficiência de IgA foi encontrada em dois pacientes. No entanto, não tivemos acesso ao resultado desse exame em 14 pacientes, sendo possível que o número desse diagnóstico seja maior. Nenhum dos pacientes tinha teste genético, uma vez que a pesquisa de HLA-DQ2 e DQ-8 não é realizada em nosso serviço. Não tivemos nenhum caso de dermatite herpetiforme, o que já era esperado, uma vez que é uma condição rara em crianças. Tivemos poucas queixas de alteração do ciclo menstrual e consideramos que isso pode ser explicado pelo fato de a maioria dos pacientes já ter o diagnóstico e estar em dieta ao chegar à puberdade. No entanto, uma paciente foi encaminhada com 16 anos ao nosso ambulatório durante a propedêutica de amenorreia primária. Houve a confirmação de DC e a menarca aconteceu aos 18 anos, após iniciar dieta sem glúten.

A comparação dos subgrupos de pacientes divididos de acordo com a classificação da doença mostrou um resultado já esperado, com os pacientes com a forma clássica recebendo o diagnóstico em idades mais precoces. Como tínhamos poucos dados sobre o tempo de sintomas antes do diagnóstico, não foi possível avaliar se haveria diferença neste quesito entre os grupos.

Já em relação à comparação dos subgrupos de acordo com a época do diagnóstico, é interessante notarmos o crescimento gradual do número de casos não clássicos, que quase se igualou à quantidade de quadros clássicos no último período. Como já mencionado anteriormente, devido ao curto tempo de coleta de dados, não foi possível aplicar o questionário a todos os pacientes celíacos do nosso ambulatório, já que nem todos compareceram a consultas no período. No entanto, acreditamos que a nossa amostra pode ter sido representativa e pretendemos continuar coletando os dados para dar seguimento à análise e confirmar o resultado com uma amostra maior. O aumento de casos não clássicos representa uma tendência já descrita na literatura, que acreditamos realmente estar ocorrendo em nosso ambulatório. Até o ano de 2013, usávamos o teste da antigliadina bruta em nossos pacientes. Hoje em dia temos disponível no laboratório do HC/UFMG a antitransglutaminase IgA, que sabidamente é mais sensível e talvez possibilitaria a detecção de mais casos não tão típicos de DC. A maior conscientização de pediatras e outros especialistas pode ser também uma explicação para esse aumento.

A diferença estatística encontrada em relação à menor idade ao diagnóstico no grupo de pacientes diagnosticados antes de 2005 (grupo 1), provavelmente reflete o fato de esse grupo ser composto apenas por pacientes com a forma clássica da DC. Não é possível afirmar que o maior número de pacientes no grupo com diagnóstico entre 2011 e 2015 seja um indício do aumento do número de diagnósticos de DC em nosso ambulatório, uma vez que pode refletir apenas uma maior assiduidade às consultas dos pacientes com menos tempo de doença. Outra explicação seria que os pacientes mais velhos talvez já acompanhem com os adultos.

A normalização dos sintomas aconteceu na grande maioria das crianças após o início do tratamento. Um dado que vale ser discutido é o fato de 47,4% dos pacientes relatarem transgredir a dieta. Não confirmamos esse dado com sorologia e biópsia de seguimento, então não podemos afirmar que os que relataram não consumir glúten realmente não estão cometendo transgressões conscientes ou não. Apesar de sabermos que é difícil a adaptação à dieta sem glúten, essas

transgressões representam um risco importante de desenvolvimento de complicações. Mesmo não sendo comuns na pediatria, temos que pensar a longo prazo, já que a DC acompanhará esses pacientes por toda a vida. Portanto, talvez tenhamos que ser mais rígidos e rever nossa abordagem de orientação de dieta e riscos do seu não seguimento.

Uma limitação importante desse estudo é o viés de memória, principalmente para os pacientes antigos. Outro ponto foi o curto período de coleta de dados e a nossa proposta é que esta seja uma análise inicial, já que vamos continuar coletando dados. Alguns pacientes mais antigos podem ter deixado de acompanhar na pediatria, o que explicaria também o baixo número de pacientes com diagnóstico antes de 2005. Como a doença celíaca não tem tratamento com medicação controlada, alguns pacientes passam muito tempo sem consultar por estarem sem queixas, principalmente aqueles que já têm a doença há algum tempo. Vale ressaltar que na nossa rotina indicamos consultas a cada seis a 12 meses para aqueles pacientes que estão controlados.

8.5 Conclusão

A amostra de pacientes do Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HC/UFMG que foi analisada, apesar de pequena, conseguiu reproduzir a tendência do aumento de casos não clássicos que vem sendo descrita na literatura. Como não havia nenhum trabalho brasileiro que avaliasse essa questão, não sabíamos se essa mudança se aplicaria aos celíacos do Brasil. Continuaremos com a coleta de dados, a fim de ampliar a amostra e confirmar os resultados encontrados nesse trabalho.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2012 Feb; 62 (1): 43-52.
- 2- Lauret E, Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *Biomed Res Int* 2013: 127589.
- 3- Iwańczak B, Matusiewicz K, Iwańczak F. Clinical Picture of Classical, Atypical and Silent Celiac Disease in Children and Adolescents. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22 (5): 667-673.
- 4- Ehsani-Ardakani MJ, Nejad MR, Villanacci V, Volta U, Manenti S, Caio G, et al. Gastrointestinal and Non-Gastrointestinal Presentation in Patients with Celiac Disease. *Arch Iran Med* 2013 Feb; 16 (2): 78-82.
- 5- Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 637187.
- 6- Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Adv Pediatr* 2008 Sep; 55(1): 349-365.
- 7- Liu SM, Resende PVG, Bahia M, Penna FJ, Ferreira AR, Liu PMF, et al. Doença celíaca. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24 (2): S38-S45.
- 8- Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatrics International* 2014 Nov; 57 (1): 107-112.
- 9- Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, Ninaber MK, Sing RAH, Mearin ML. A National Prospective Study on Childhood Celiac Disease in the Netherlands 1993–2000: An Increasing Recognition and a Changing Clinical Picture. *J Pediatr* 2005 Aug; 147 (2): 239-243.
- 10- D'Archivio M, Silano M, Fagnani C, Scazzocchio B, Nisticò L, Giovannini C, et al. Clinical Evolution of Celiac Disease in Italy 1982-2002. *J Clin Gastroenterol* 2004 Dec; 38 (10): 877-879.
- 11- Poddar U, Thapa BR, Singh K. Clinical Features of Celiac Disease in Indian Children: are they different from the west?. *JPGN* 2006 Sep; 43 (3): 313-317.
- 12- Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical Pattern of Celiac Disease Is Still Changing. *JPGN* 2007 Nov; 45 (5): 611-614.
- 13- Collin P, Kaukinen K, Mäki M. Clinical Features of Celiac Disease Today. *Dig Dis* 1999; 17 (2): 100-106.

- 14- George EK, Mearin ML, Franken HCM, Houwen RHJ, Hirasing RA, Vandenbroucke JP. Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapidly increasing incidence?. *Gut* 1997; 40: 61-66.
- 15- Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the Presentation of Celiac Disease. *Am J Med* 2006 Apr; 119 (4): 355.e9-355.e14.
- 16- Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006 Jul 28; 91 (12): 969-971.
- 17- Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion* 2009; 80 (3): 185-191.
- 18- Rawal P, Thapa BR, Nain CK, Prasad KK, Singh K. Changing Spectrum of Celiac Disease in India. *Iran J Pediatr* 2010 Dec; 20 (4): 459-465.
- 19- Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio RI. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *Bmc Gastroenterol* 2014 Nov 18; 14: 1-8.
- 20- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012 Jan; 54 (1): 136-160.
- 21- Aziz I, Branchi F, Sanders DS. The rise and fall of gluten!. *Proceedings Of The Nutrition Society* 2015 Feb 17; 74 (3): 221-226.
- 22- Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Bmj* 1974 Apr 6; 2: 45-47.
- 23- Freeman HJ. Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut And Liver* 2015 Jan 15; 9 (1): 28-37.
- 24- Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterol* 2005 Apr; 128 (4): S68-S72.
- 25- Tommasini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: From changing environment to improved diagnostics. *World J Gastroenterol* 2001 Aug 28; 17 (32): 3665-371.
- 26- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology* 2007 Apr; 24 (2): 115-119.
- 27- Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Phil. Trans. R. Soc B: Biological Sciences* 2002 Feb 28; 357 (1418): 133-142.

- 28- Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015 Jun; 29 (3): 365-379.
- 29- Gurjal N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- 30- Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: A prospective follow-up study. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (17): 2612-2620.
- 31- Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *Plos One* 2015 May 5; 10 (5): e0124040.
- 32- Gandalfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of Celiac Disease Among Blood Donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (3): 689-692.
- 33- Pereira MAG, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AOMC, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006 Oct; 12 (40): 6546-6550.
- 34- Melo SBC, Fernandes MIM, Peres LC, Troncon LEA, Galvão LC. Prevalence and Demographic Characteristics of Celiac Disease Among Blood Donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006 May; 51 (5): 1020-1025.
- 35- Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (1): 43-49.
- 36- Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado, I Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZA, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in SÃO PAULO – the most populated city in Brazil. *Clinics* 2012 Sep 10; 67 (9): 1013-1018.
- 37- Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015 May; 135 (5): 1099-1106.
- 38- Utiyama SRR, Reason IJTM, Kotze LMS. Aspectos Genéticos e Imunopatogênicos da Doença Celíaca: visão atual. *Arq Gastroenterol* 2004; 41 (2): 121-128.
- 39- Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterology Journal* 2014 Dec 18; 3 (2): 106-120.

40- Ontiveros N, Hardy MY, Cabrera-Chavez F. Assessing of Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology Research And Practice* 2015; 1 (1): 1-13.

41- Kotze LMS, Nisihara R, Utiyama SRR, Kotze LR. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106 (8): 561-562.

42- Tinto N, Cola A, Piscopo C, Capuano M, Galatola M, Greco L, et al. High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *Plos One* 2015 Sep 23; 10 (9): e0138324.

43- Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* 2015 Jun; 7 (6): 4955-4965.

44- Kuloğlu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac Disease: Presentation of 109 Children. *Yonsei Med J* 2009; 50 (5): 617-623.

45- Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology Report* 2014 Oct; 3 (1): 3-11.

46- Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World Journal Of Clinical Cases* 2015; 3 (3): 275-284.

47- Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Ccid* 2015 May; 8: 257-265.

48- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10 (1): 1-12.

49- Elli L, Branchi F, Tomba C. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *Wjg* 2015; 23 (21): 7110-7119.

50- Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014 Mar 11; 109 (5): 741-746.

51- El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutrition Journal* 2015 Sep 7; 14 (1): 1-8.

- 52- Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F, et al. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *AP&T* 2015 Mar 6; 41 (9): 807-820.
- 53- Silva TSD, Furlanetto TW. Diagnóstico de Doença Celíaca em Adultos. *Rev Assoc Med Bras* 2010, 56 (1): 122-126.
- 54- Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease. *Jama Pediatrics* 2014 Mar; 168 (3): 272-278.
- 55- Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015 Apr 22; 33 (2): 147-154.
- 56- Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH. Celiac Disease Patients Presenting With Anemia Have More Severe Disease Than Those Presenting With Diarrhea. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2013 Nov; 11 (11): 1472-1477.
- 57- Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr* 2011; 53 (3): 241-249.
- 58- Carvalho FK, Queiroz AM, Silva RAB, Sawamura R, Bachmann L, Silva LAB, et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology* 2015 Jun; 119 (6): 636-643.
- 59- Anania C, Luca ED, Castro GD, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *WJG* 2015; 21 (19): 5813-5822.
- 60- Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CS, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *Bmc Gastroenterol* 2010; 10 (1): 89.
- 61- Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenber D et al. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Annals Of Gastroenterology* 2015; 28 (2): 236-240.
- 62- Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2015 May; 148 (6): 1175-1186.
- 63- Oliveira A, Trindade E, Tavares M, Lima R, Terra M, Dias JA. Celiac Disease in First Degree Relatives of Celiac Children. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (3): 204-207.
- 64- Doğan Y, Yildrmaz S, Özercan IH. Prevalence of Celiac Disease Among First-degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *JPGN* 2012; 55 (2): 205-208.
- 65- Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac Disease and Endocrine Autoimmunity. *Dig Dis* 2015 Apr 22; 33 (2): 155-161.

- 66- Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *The Journal Of Pediatrics* 2013 Jul; 163 (1): 237-242.
- 67- Nadeem M, Roche EF. Coeliac disease in Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2013 Aug; 98 (8): 649-650.
- 68- Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 767-8.
- 69- Şimsek-Kiper PÖ, Sahin Y, Arslan U, Alanay Y, Boduroglu K, Orhan D, et al. Celiac disease in Williams-Beuren syndrome. *Turk J Pediatr* 2014; 56 (2): 154-9.
- 70- Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new?. *Current Opinion In Allergy And Clinical Immunology* 2012; 12 (6): 602-608.
- 71- Kochhar R, Jain K, Thapa BR, Rawal P, Khaliq A, Kochhar R, et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients. *Indian J Gastroenterol* 2012 Jun; 31 (3): 116-120.
- 72- Poddar U. Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences. *Indian J Gastroenterol* 2013 May 29; 32 (5): 283-288.
- 73- Pare P, Douville P, Caron D. Adult celiac sprue: changes in the pattern of clinical recognition. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 395-400.
- 74- Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-412.
- 75- Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *The Journal Of Pediatrics* 2015 Aug; 167 (5): 1109-1115.
- 76- Adriaanse M, Leffler DA. Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015 Apr 22; 33 (2): 236-243.
- 77- Lammi A, Arikoski P, Simell S, Kinnunen T, Simell V, Paavainen-Huhtala S, et al. Antibodies to Deamidated Gliadin Peptide in Diagnosis of Celiac Disease in Children. *JPGN* 2015; 60 (5): 626-631.
- 78- Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006 Oct; 59 (10): 1008-1016.
- 79- Llu E, Lee H, Aronsson CA, Haagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med* 2014 Jul 3; 371 (1): 42-49.

80- Theethira TG, Dennis M. Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. *Dig Dis* 2015 Apr 22; 33 (2): 175-182.

81- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013 Apr 23; 108 (5): 656-676.

82- Pellegrini N, Agostoni C. Nutritional aspects of gluten-free products. *J Sci Food Agric* 2015 Feb 19; 95 (12): 2380-2385.

83- Szaflarska-Popkowska A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Pg* 2015; 1 (10): 12-17

84- Bacigalupe G, Plocha A. Celiac is a social disease: Family challenges and strategies. *Families, Systems, & Health* 2015; 33 (1): 46-54.

85- Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2015 Mar; 1 (1): 1-19.

10 ANEXOS

Anexo 1

PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

I. IDENTIFICAÇÃO

Data ___/___/___

Número _____

1. Paciente

Registro SAME _____

Nome: _____

Mãe: _____

Pai: _____

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

Data Nascimento: ___/___/___ Idade Atual: ___anos___meses

Cor: 1. Branca 2. Parda (morena) 3. Negra 4. Amarela

Naturalidade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Telefones: (____) _____

E mail _____

II. HMA

1) PACIENTES: DADOS RELACIONADOS À DOENÇA CELÍACA

Motivo principal para o encaminhamento ao gastroenterologista: _____

Sintomas antes do diagnóstico:

___ Dor abdominal ___ Perda de peso ___ Baixo peso ___ Baixa estatura

___ Distensão abdominal ___ Diarréia ___ Constipação ___ Anemia

___ Osteopenia/Osteoporose ___ Alteração de enzimas hepáticas

___ Abortos/Infertilidade ___ Alergias IgE mediadas ___ Cefaléia ___ Mialgia

___ Dermatite herpetiforme ___ Alteração menstrual ___ Vômitos ___ Aftas

___ Alteração dentária

Tempo dos sintomas antes do diagnóstico: _____

Hábito intestinal:

Frequência evacuatória: ___ semana ___ dia

Consistência das fezes: ___ duras ___ pastosas ___ Líquidas

Restos alimentares ___ Quais? _____

Sangue? ___

Outros sintomas _____

Diagnóstico (ano) _____

Sorologias- diagnóstico: _____

Biópsia (ano) _____

Descrição da biópsia _____

Dieta de exclusão (ano) _____
 Outra biópsia? (ano, descrição, uso de glúten) _____

Hoje:

Transgressão da dieta: 1. sim 2. Não _____

Hábito intestinal:

Frequência evacuatória: ____ semana ____ dia

Consistência das fezes : ____ duras ____ pastosas ____ Líquidas

Restos alimentares ____ O quê? _____

Sangue? ____

Outros sintomas _____

III: HISTÓRIA PREGRESSA

Parto: 1. Pré-termo 2. Termo 3. Pós-termo (Idade gestacional _____)

Peso ao nascimento: _____ Comprimento ao nascimento: _____ AIG: 1 PIG: 2 GIG: 3

Tem algum outro problema de saúde? 1. sim 2. não. Se sim, qual _____

Usa algum medicamento? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____

Usa alguma vitamina? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Tempo de uso _____

Já passou por alguma cirurgia? 1. sim 2. não. Se sim, qual? _____ Quando? _____

IV. HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consanguíneos? 1. Sim 2. Não

História familiar de doença celíaca? 1. Sim 2. Não Quem ? _____

V. VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS**Posse de itens**

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental 2 Completo/ Médio Incompleto	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio Completo/ Superior Incompleto	4
Superior completo	Superior Completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

VI. EXAME FÍSICO

1) (data ___/___/___)

Estatura_____ escore Z (_____) Peso_____ escore Z (_____) PA_____

IMC_____ CA _____ Estágio Puberal M_____ P_____

G_____ P_____

Abdome:_____ Algum dado relevante? _____

IX- EXAMES LABORATORIAIS:

Exame	Data	VALOR REFERÊNCIA
Antitransglutaminase tecidual da classe IgA		
Cálcio		
Fósforo		
Magnésio		
Fosfatase alcalina		
GGT		
AST		
ALT		
T4L/TSH		
Uréia		
Creatinina		
Glicemia		
Hg / Hct / VCM		
IO		
IgA total		
Colesterol total		
HDL / LDL		
Triglicerides		
Fe S / CTF / Ferritina/ Sat transferrina		