

**LETÍCIA TERESA CAVALCANTE DE ALBUQUERQUE**

***Sintomas gastrintestinais discretos:  
um novo olhar sobre formas  
de apresentação clínica da doença celíaca***



**Recife  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Letícia Teresa Cavalcante de Albuquerque**

***Sintomas gastrointestinais discretos: um novo olhar  
sobre formas de apresentação clínica da doença celíaca***

Dissertação apresentada ao Colegiado da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

**Orientadora**

Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

**RECIFE  
2009**

Albuquerque, Leticia Teresa Cavalcante de

Sintomas gastrintestinais discretos: um novo olhar sobre formas de apresentação clínica da doença celíaca / Leticia Teresa Cavalcante de Albuquerque . – Recife: O Autor, 2009.

70 folhas: il., tab., fig., quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Doença celíaca. I.Título.

616.34  
616.34

CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)

UFPE  
CCS2009-121

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
REITOR**

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

**COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS**

Profª. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO**

**COLEGIADO**

Profª. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva (Coordenadora)

Profª. Dra. Luciane Soares de Lima (Vice-Coodenadora)

Profª. Dra. Marília de Carvalho Lima

Profª. Dra. Sônia Bechara Coutinho

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Profª. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

Profª. Dra. Sílvia Wanick Sarinho

Profª. Dra. Maria Clara Albuquerque

Profª. Dra. Sophie Helena Eickmann

Profª. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Profª. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Profª. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Profª. Dra. Sílvia Regina Jamelli

Profª. Dra. Cleide Maria Pontes

Adriana Azoubel Antunes (Representante Discente – Doutorado)

Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes (Representante Discente – Mestrado)

**SECRETARIA**

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento

Juliene Gomes Brasileiro

Clarissa Soares Nascimento



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Título:

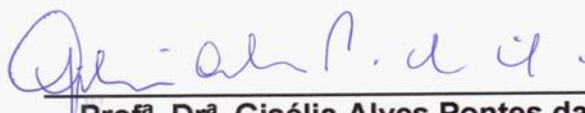
**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DISCRETOS E NÃO USUAIS:  
UM NOVO OLHAR SOBRE FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA  
DOENÇA CELÍACA**

Nome:

**LETÍCIA TERESA CAVALCANTE DE ALBUQUERQUE**

Dissertação aprovada em: **21 /05/ 2009**

Membros da Banca Examinadora:



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gisélia Alves Pontes da Silva



Prof. Dr. Hécio de Souza Maranhão



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Kátia Galeão Brandt

Recife  
2009

## ***Dedicatória***

---

---

***Aos meus pais, José Antonio e Antoniêta,  
pelo amor incondicional e pelo incentivo  
constante à busca pelo conhecimento.***

## Agradecimentos

---

---

*À Deus, por me colocar no caminho certo e por me dar forças para continuar.*

*Aos meus pais e irmãos por toda uma vida de amor e pelo apoio nas horas mais difíceis.*

*Ao meu noivo, Camillo, pela paciência e compreensão nas horas de ausência.*

*À professora Eugênia por acreditar em mim, pela orientação tão valiosa e por me abrir novos horizontes.*

*Agradeço a meus amigos de mestrado pela amizade tão preciosa nos dias de hoje.*

*À Dra. Mônica, meu muito obrigada, sua compreensão e apoio nos momentos mais difíceis dessa caminhada foi muito importante.*

*Aos meus colegas do IMIP que me apoiaram e me ajudaram durante essa trajetória.*

*À Dra. Josemar e a todos do laboratório do IMIP que me ajudaram na realização desse estudo.*



*Minha gratidão aos responsáveis pelos pacientes e aos pacientes, pois sem eles nada disso teria sentido.*

*À Paulo, Clarissa e Juliene pela paciência dispensada dia após dia.*

*À Rebecca, Lucas e Jeú, meus agradecimentos pela disponibilidade e compromisso na coleta dos dados.*

*Aos chefes de ambulatório do HC e do IMIP por permitirem a realização desse estudo.*

***"Conscientemente ou não, o homem somente se realiza plenamente, quando se esquece de sua individualidade, se eleva e se projeta como parte integrante do imenso corpo social ao qual pertence."***

*Fernando Figueira*

## Resumo

**Racional:** A apresentação clínica da doença celíaca é variável. Devido ao conhecimento atual de que as lesões da mucosa intestinal podem ocorrer em placa ou mesmo não acometer toda a extensão da mucosa, é possível que pacientes com sintomas gastrointestinais discretos possam ser portadores de doença celíaca e mereçam investigação diagnóstica para essa doença.

**Objetivo:** Determinar as frequências de sorologia e histologia intestinal positivas para doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrointestinais discretos para doença celíaca e descrever os sintomas presentes nos pacientes com sorologia positiva.

**Métodos:** Foi desenvolvido um estudo descritivo com 147 crianças acima de dois anos de idade e adolescentes atendidos nos Ambulatórios de Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira que apresentavam sintomas gastrointestinais discretos para doença celíaca: dor e distensão abdominal, constipação e vômito. Esses pacientes realizaram teste sorológico, com aferição do anticorpo antitransglutaminase tecidual humana, considerando-se positivo valor  $> 10$  U/ml. Aqueles com sorologia positiva foram submetidos à biópsia intestinal por via endoscópica e retirada de quatro fragmentos de mucosa. A análise histológica foi realizada conforme os critérios de Marsh.

**Resultados:** A frequência de anticorpo antitransglutaminase positivo nos pacientes pediátricos com sintomas gastrointestinais discretos para doença celíaca foi de 4,1% (6/147). A histologia intestinal foi positiva (critério de Marsh III) em um dos seis pacientes com sorologia positiva (0,7%; 1/147). A maioria dos pacientes com anticorpo antitransglutaminase tecidual humana positiva apresentava mais de um sintoma, com exceção do paciente no qual foi observada atrofia vilositária na histologia da mucosa intestinal, no qual o único sintoma foi distensão abdominal.

**Conclusões:** O anticorpo antitransglutaminase tecidual humana foi positivo em 4,1% dos pacientes com sintomas gastrointestinais discretos para doença celíaca. A histologia intestinal alterada, conforme o critério de Marsh III, foi observada em um paciente com sorologia positiva. Pacientes com sintomas gastrointestinais discretos devem realizar triagem sorológica para doença celíaca, com indicação de acompanhamento para os casos positivos, mesmo na ausência de alteração histológica que confirme a doença, a fim de realizar avaliação periódica.

**Palavras chave:** doença celíaca; sintomas; anticorpo antitransglutaminase tecidual humana.

## Abstract

**Rationale:** The clinical presentation of celiac disease has been modified and can vary. Because it is known that the intestinal mucosa injuries can be in patchy or even not affect all the mucosa area, patients with discrete gastrointestinal symptoms may have celiac disease and deserve investigation.

**Objective:** Determine the frequency of positive serology and intestinal histology for the celiac disease in children and adolescents with discrete gastrointestinal symptoms for celiac disease and to describe which symptoms are present in patients with positive serology.

**Methods:** A descriptive study was developed with children over two years of age and adolescents that were attending in pediatrics's clinic and gastroenterology pediatrics's clinic and that showed discrete gastrointestinal symptoms for celiac disease: abdominal pain and bloating, constipation and vomit. These patients took serological test, measuring the antihuman-tissue transglutaminase autoantibodies. Those with positive serology ( $>10\text{U/mL}$ ) were submitted to the intestinal biopsy and the histological fragment analyzed by the Marsh's criteria.

**Results:** The frequency of positive antitransglutaminase antibody in pediatrics patients with discrete gastrointestinal symptoms for celiac disease was 4,1% (6/147). The intestinal histology was positive (Marsh III criteria) in one in six patients with positive serology (0,7%; 1/147). Most of the patients with positive antihuman-tissue antitransglutaminase showed more than one symptom, except the one who showed villosity atrophy in mucosal histology and bloating as the only symptom.

**Conclusions:** Antihuman tissue antitransglutaminase autoantibodies serology was positive in 4,1% of the patients with discrete gastrointestinal symptoms for celiac disease. The intestinal histology, by the Marsh III criteria, was positive in one patient with positive serology. Patients with discrete gastrointestinal symptoms for celiac disease must be investigated to this disease and those with positive test serological will be to lead to specialize clinic to be investigated same the absence the histological alteration.

**Key words:** celiac disease; symptoms; antihuman tissue antitransglutaminase autoantibodies

## Sumário

<b>RESUMO</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>1 - APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1 Referências bibliográficas .....	14
<b>2 – REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
2.1 Introdução .....	17
2.2 Variabilidade de apresentação clínica da doença celíaca .....	19
2.3 O que contribui para a apresentação clínica da doença celíaca ser discreta? .....	23
2.4 Qual a origem dos sintomas gastrointestinais na apresentação clínica atípica da doença celíaca? .....	25
2.4.1. Processo inflamatório na doença celíaca .....	25
2.4.2. Doença celíaca e sistema nervoso autônomo .....	26
2.4.3. Doença celíaca e alteração hormonal .....	27
2.4.4. Conseqüências clínicas na alteração da motilidade gastrointestinal na doença celíaca .....	28
2.5 Conclusão .....	29
2.6 Referências Bibliográficas .....	29
<b>3 – ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>35</b>
<i>Anticorpo antitransglutaminase tecidual em pacientes com sintomas gastrintestinais discretos</i>	
Resumo .....	37
Abstract .....	38
Introdução .....	39
Pacientes e Métodos .....	40
Resultados .....	42
Discussão .....	43

Referências bibliográficas .....	46
Tabela.....	51
Quadros .....	51
<b>4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>53</b>
<b>5 - APÊNDICES .....</b>	<b>56</b>
<b>Apêndice A</b> - Formulário aplicado aos responsáveis pelos pacientes .....	57
<b>Apêndice B</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	61
<b>6 - ANEXOS .....</b>	<b>63</b>
<b>Anexo A</b> - Normas para submissão de artigos do periódico <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> . .....	64
<b>Anexo B</b> - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP .....	70

# 1 - APRESENTAÇÃO

## Apresentação

---

---

A doença celíaca é uma enteropatia imune mediada que pode ocorrer em qualquer idade e se apresentar sob diferentes formas clínicas. (MUSTALAHTI, 2006; POLANCO, 2008; HILL, 2003) Sua apresentação tem mudado nos últimos anos e os sintomas típicos de uma síndrome má absorptiva são menos comuns nos dias atuais. (MUSTALAHTI, 2006; LUDVIGSSON et al., 2004)

O quadro clínico variado é um dos problemas na sua detecção. Um número considerável de pacientes apresentam sintomas gastrintestinais discretos por um longo período antes do diagnóstico da doença celíaca.(EMAMI, KARIMI, NEMATI, 2008; GREEN, 2005) Constipação, dor e distensão abdominal podem ser sintomas da doença celíaca em sua fase inicial e o conhecimento dessa clínica ajuda a dar início à investigação precoce e confirmação da doença, evitando complicações futuras.(NELSEN, 2002; CATASSI et al., 2007)

A história natural da doença celíaca ainda não está totalmente esclarecida. (HILL, 2003) Hoje se sabe que, no seu curso, as alterações da mucosa intestinal ocorrem de forma gradual, podendo levar anos ou décadas para que haja a alteração histológica típica da doença. (MUSTALAHTI, 2006; MARSH, 1992) Enquanto isso, os pacientes vão apresentando sintomas comuns a diferentes outras condições clínicas e o diagnóstico passa despercebido, sem que haja suspeita da doença e direcionamento da investigação até que ocorra o aparecimento de sintomas clássicos. (HILL, 2003)



Este estudo foi norteado pela seguinte pergunta condutora: qual a frequência de doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrointestinais discretos (distensão abdominal, constipação, dor abdominal e vômito)? A curiosidade de conhecer mais profundamente a doença celíaca e o porquê de sua diversidade clínica, dada a importância de um diagnóstico precoce, aliada a escassez de estudos na literatura que relacionassem doença celíaca com sintomas gastrointestinais discretos, foram os motivos para a realização desta dissertação.

Como embasamento teórico para a dissertação, o capítulo de revisão teve como objetivo revisar como a doença celíaca pode se apresentar com sintomas gastrointestinais discretos e a possibilidade da doença ser progressiva, com sintomas discretos na sua fase inicial. Para tal, foram pesquisados artigos originais e de revisão na base de dados Medline com os termos “celiac disease”, “symptoms”, “antihuman-tissue transglutaminase autoantibodies”.

O artigo original teve como objetivo determinar a frequência de sorologia e biópsia positivas para doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrointestinais discretos e descrever quais os sintomas presentes nos pacientes com sorologia positiva.

É de fundamental importância o conhecimento da diversidade clínica e da evolução da doença, tendo em vista que pacientes com sintomas gastrointestinais discretos, não sugestivos de doença celíaca no primeiro momento, podem ser portadores da doença em sua fase inicial. Assim, as complicações inerentes a ela poderão ser evitadas com o diagnóstico e a instituição precoce do tratamento.

## **1.1 Referências bibliográficas**

Catassi, C. et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in north america. *Am J Gastroenterol*. New York, v. 102, n.7, p. 1454-1460, Aug. 2007.

Emami, M.H.; Karimi, S.; Nemati, A. Do endoscopic markers still play a role in the diagnosis of celiac disease? *Indian J Gastroenterol*. Bombay, v.27, n.5, p.183-185, Sep-Oct 2008.

Green, P.H.R. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology, Baltimore, v.128, n.4 S1, p. S74-78, Apr. 2005.

Hill, I.D. Celiac disease – a never-ending story? J Pediatr., Rio de Janeiro, v.143, n. 3, p.289-291, Aug. 2003.

Ludvigsson, J.F. et al. Symptoms and signs have changed in swedish children with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, New York, v.38, n.2, p.181-186, Feb. 2004.

Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and imunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology, Baltimore, v.102, n.1, p.330-354, Jan. 1992.

Mustalahti, K. Unusual manifestations of celiac disease. Indian J Pediatr, Calcutta, v.73, n.8, p.711-716, Aug. 2006.

Nelsen, D.A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. Am Fam Physician, Kansas City, v.66, n.12, p.2259-2266, Dec. 2002.

Polanco, I. Celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, New York, v.47, S1, p.S3-6, Aug. 2008.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA



## Revisão da Literatura

---

---

### 2.1. Introdução

Doença celíaca é uma enteropatia imune mediada desencadeada pela ingestão do glúten que se desenvolve nos indivíduos geneticamente predispostos, apresentando graus variados de alterações na mucosa intestinal. (HILL et al., 2005)

Até pouco tempo, acreditava-se que a distribuição geográfica da doença celíaca estava restrita à Europa e a outras regiões desenvolvidas, como os Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Austrália (CATASSI e FASANO, 2008). A prevalência atual nesses países está em torno de 3 a 13 para 1000 crianças e adolescentes ou aproximadamente 1:300 a 1:80. (HILL et al., 2005; FASANO, 2005). Pesquisas recentes têm mostrado que também é comum em outras partes do mundo, como estudos feitos na Índia (1:310) (SOOD et al., 2006) e no Brasil (soroprevalência de 1,9:100) (BRANDT e SILVA, 2008)

Três fatores são essenciais em relação à série de eventos que levam ao desenvolvimento da doença celíaca: fator ambiental, representado pelo glúten na dieta, susceptibilidade genética e a resposta imune, representada pelo processo inflamatório intestinal. (MCGOUGH e CUMMINGS, 2005; GREEN e CELLIER, 2007)

O glúten permanece sendo o mais importante fator ambiental envolvido no desenvolvimento da doença celíaca. (GUANDALINI e SETTY, 2008) É o principal componente protéico do trigo, centeio e cevada (CATASSI e FASANO, 2008) e consiste em uma fração solúvel em álcool (prolamina) e outra insolúvel em álcool (glutelina). As prolaminas do trigo são chamadas de gliadinas e podem ser subdividida em frações  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ , todas tóxicas para os pacientes com a doença, sendo a fração  $\alpha$  considerada a mais tóxica. (MCGOUGH e CUMMINGS, 2005; KOTZE, 2006)

Caminhos diferentes são ativados como conseqüência da interação do glúten com a mucosa intestinal em pacientes susceptíveis à doença celíaca, resultando em uma resposta inflamatória. (GREEN e CELLIER, 2007)

A doença celíaca tem um forte componente genético. Em gêmeos monozigóticos existe uma concordância de 75-90% e de 10-20% em gêmeos dizigóticos. Já em parentes de primeiro e segundo grau foi encontrada uma prevalência de 10% e 2%, respectivamente. (MCGOUGH e CUMMINGS, 2005)

A maioria dos pacientes com doença celíaca (95%) expressa o antígeno leucocitário humano (HLA) -DQ2 e o HLA-DQ8 (CATASSI e FASANO, 2008). Apesar de eles serem necessários para o desenvolvimento da doença, não são suficientes. Outros genes não-HLA podem estar envolvidos, cada um deles contribuindo para que a doença ocorra (KARELL et al., 2003; CURLEY et al., 2006; TURSI, 2007).

Os genes controlam as reações imunológicas adaptativas e inatas, a permeabilidade intestinal e a predisposição geral para autoimunidade (CATASSI e FASANO, 2008).

Até a década de 1980, a apresentação clínica da doença celíaca era descrita como sintomas relacionados à má absorção intestinal. Dessa forma, o diagnóstico só era realizado em crianças que apresentavam diarreia crônica, retardo do crescimento e distensão abdominal, isto é, a tríade clássica da doença celíaca. Atualmente, pode-se constatar que a doença celíaca é uma afecção multissistêmica, com impacto em quase todo o organismo, e sua apresentação clínica varia desde sintomas clássicos, presentes na minoria dos pacientes com sensibilidade ao glúten, passando por formas monossintomáticas, atípicas, até indivíduos totalmente assintomáticos. (COLLIN, 2005; GARAMPAZZI et al., 2007)

Com o aprimoramento dos testes sorológicos para o diagnóstico da doença e com o início de triagens sorológicas na população geral, como em doadores de sangue, pode-se perceber que ela não era tão incomum e o que estava acontecendo era a não identificação dos pacientes. (PROTOCOLO, 2007)

Numerosas condições têm sido associadas com doença celíaca, independente da faixa etária. Geralmente, essas doenças têm algum envolvimento de mecanismos auto-imunes e/ou ligado aos antígenos do complexo antígeno leucocitário humano (HLA). (KOTZE, 2006)

Dentre essas associações encontra-se: diabetes mellitus tipo 1 (10,5% dos casos), em que a sintomatologia gastrintestinal pode aparecer anos após o diagnóstico de diabetes (ARAÚJO; SILVA; MELO, 2006); baixa estatura, encontrada em 4% dos casos; síndromes genéticas, como Síndrome de Down, perfazendo um percentual de 5,6% (NISIHARA et al., 2005); familiares de primeiro grau de pacientes com a doença, em torno de 4,8% (ALMEIDA et al., 2008); indivíduos portadores de dermatite herpetiforme (menos de 10%) (HILL et al., 2005; NELSEN, 2002).

Na infância, o diagnóstico de doença celíaca pode estar passando despercebido, só se identificando o paciente em alguma época da vida adulta (POLANCO, 2008). Isso ocorre por má interpretação dos sintomas ou, muitas vezes, por eles serem ignorados, já que na doença celíaca a manifestação clínica é variada. O paciente pode apresentar quadro clínico compatível com uma enteropatia leve, com sintomas gastrintestinais inespecíficos que perduram por um longo período antes da doença ser corretamente diagnosticada, retardando, assim, o tratamento e levando às complicações (osteoporose, baixa estatura, infertilidade, linfoma etc) da doença. (POLANCO, 2008; EMANI; KARIMI; NEMATI, 2008)

## **2.2. Variabilidade de apresentação clínica da doença celíaca**

A doença celíaca é facilmente diagnosticada em crianças com sintomas sugestivos de síndrome má absorptiva, mas, hoje, não é o que é encontrado na maioria delas, pois nem todos os pacientes apresentam má absorção. (PRATESI e GANDOLFI, 2005) A manifestação da doença pode se dar de forma bastante variada, tornando, assim, o diagnóstico difícil. Enquanto alguns pacientes desenvolvem doença celíaca muito precocemente, outros podem ingerir glúten por muitos anos antes da doença aparecer. (MEARIN, 2007)

Cada vez mais, a doença celíaca se apresenta com os mais variados sintomas. É incontestável que o aumento da acurácia dos marcadores sorológicos levou a um aumento na sua detecção. (JOHANSON et al., 2005)

O quadro clínico variado da doença celíaca se deve, entre outros, aos seguintes fatores: amamentação como fator protetor (SOLLID, 2002; IVARSSON et al., 2002; AKOBENG et al., 2006), dose e idade de introdução do glúten na alimentação da criança (NORRIS et al., 2005) e infecções intestinais, as quais promovem o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal (IVARSSON et al., 2003; TRONCONE e AURICCHIO, 2007). O melhor conhecimento da fisiopatologia alerta para a possibilidade da doença, mesmo na ausência de sintomas clássicos, e a disponibilidade de sorologia para doença celíaca facilita o diagnóstico. (LO et al., 2003; DEWAR e CICLITIRA, 2005; JONES et al., 2006)

A doença celíaca pode ser classificada da seguinte maneira:

*Forma latente:* é composta por pacientes que têm predisposição genética, sem sinais de ativação imunológica contra o glúten. (MEARIN, 2007; ASCHER, 2002) É caracterizada pela ausência de sintomas, testes sorológicos negativos ou positivos e histologia com alteração mínima ou normal. Esses pacientes têm o risco aumentado de desenvolver doença celíaca em uma época mais tardia da vida. (ASCHER, 2002; FASANO, 2005)

*Forma silenciosa:* é encontrada em pacientes que aparentemente são saudáveis. É caracterizada pela ausência de sintomas, testes sorológicos positivos e alterações histológicas da doença celíaca. Fazem parte, também, os indivíduos pertencentes aos grupos de risco (parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca, diabetes mellitus I) e aqueles detectados nas triagens sorológicas. (FASANO, 2005; REWERS, 2005)

*Forma ativa:* é caracterizada por sintomatologia positiva. A expressão laboratorial da enteropatia se dá de forma plena, com sorologias positivas e alterações típicas da mucosa intestinal (Marsh III) (MEARIN, 2007; FASANO, 2005). Pode ser subdividida em duas outras formas: clássica e atípica. (MARSH, 1992; REWERS, 2005)

*Forma clássica:* caracterizada por pacientes que apresentam sintomas típicos da doença, como: diarreia crônica, distensão abdominal, retardo no crescimento. Seus sintomas se iniciam tipicamente após a introdução do glúten na alimentação, geralmente entre seis e vinte e quatro meses de idade. (MARSH, 1992; FASANO, 2005; MEARIN, 2007)

*Forma atípica:* fazem parte os pacientes com sintomas extradigestivos e aqueles que apresentam sintomas gastrintestinais discretos. Tende a se manifestar em uma idade mais

tardia, em torno de cinco a sete anos de idade, e, freqüentemente, não é reconhecida, sendo subdiagnosticada. As crianças apresentam queixas intestinais inespecíficas, como: dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão abdominal e constipação. (REWERS, 2005; FASANO, 2005; MEARIN, 2007)

Na história natural da doença celíaca (Figura), em alguma época da vida, a doença não se apresenta com sinais e sintomas evidentes. Ao longo do tempo, os indivíduos podem progredir da forma latente para a doença ativa.

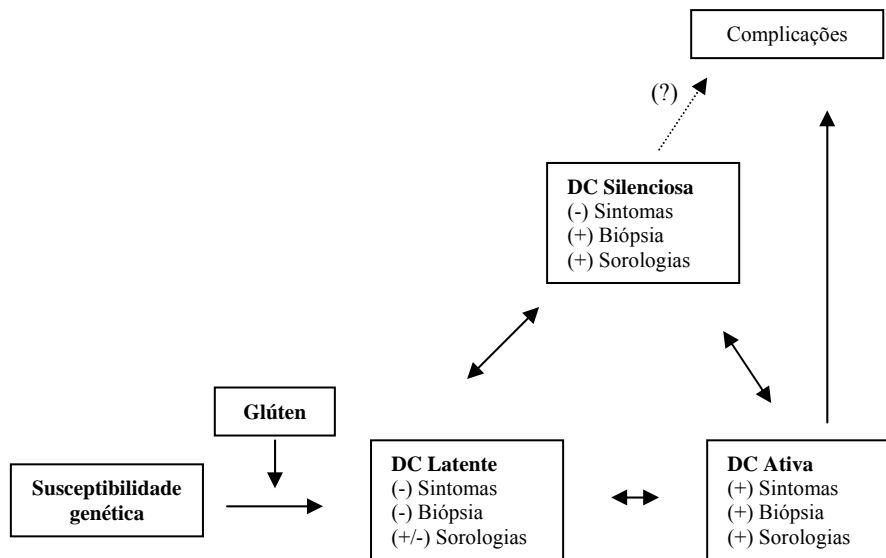


Figura. História Natural da Doença Celíaca (DC) (modificado de REWERS, 2005)

Os processos infectoparasitários, como a diarreia aguda e a parasitose intestinal, que são tão comuns na infância, podem facilitar essa progressão pelo simples fato de causar aumento na permeabilidade intestinal decorrente do processo inflamatório.

Como foi visto, a gama de sintomas varia consideravelmente entre as crianças e na própria criança em diferentes fases da doença ao longo do tempo, resultando, freqüentemente, em atraso ou, até mesmo, em diagnóstico errado. Uma parcela dos pacientes que apresenta sintomas do tipo diarreia (IMANZADEH et al., 2005), constipação, doença do refluxo ou doença péptica pode estar, na realidade, com doença celíaca, mas o que acontece é que não se é dada a devida importância a esses sintomas, deixando a investigação de doença celíaca em segundo plano e, com isso, expondo o indivíduo as complicações inerentes à doença. (MEARIN, 2007)



Algumas estimativas baseadas em estudos de soroprevalência sugerem que, para cada caso diagnosticado de doença celíaca, há de 3 a 7 casos sem diagnóstico e que 1% a 3% da população geral dos Estados Unidos e da Europa, em algum momento da vida, irá desenvolver a doença (REWERS, 2005). O passo mais importante para o diagnóstico é o conhecimento da diversidade das manifestações clínicas. (MCGOUGH e CUMMINGS, 2005) É importante notar que o pouco conhecimento das diferentes formas de apresentação da doença celíaca entre os profissionais de saúde tende a se perpetuar, e isso é percebido no dia-a-dia: marcadores sorológicos para doença celíaca raramente são requeridos pelo pediatra geral, devido ao desconhecimento dos sintomas inespecíficos como sinal de doença celíaca, a biópsia intestinal nem sempre é feita durante a endoscopia digestiva alta solicitada para fins diagnósticos e o custo da investigação clínica nem sempre é coberto por um sistema de saúde. (FASANO, 2005)

A falha no reconhecimento da apresentação da doença celíaca resulta em numerosas consultas médicas, investigações onerosas e desnecessárias e conseqüentemente, retardo no diagnóstico e início do tratamento (DICKY e MCCONNELL, 1996). O diagnóstico da doença celíaca é feito através de testes sorológicos e biópsia intestinal, sendo esta última considerada padrão ouro (HILL et al., 2005). O uso da biópsia do duodeno no diagnóstico tem limitações significativas. Ela pode ser ocasionalmente falso-negativa pelas alterações na mucosa intestinal ocorrerem em placas. Atrofia vilositária é frequentemente mais grave no jejuno proximal, tipicamente onde a biópsia intestinal endoscópica não alcança. (BONAMICO et al., 2004; RAVELLI et al., 2001)

A persistência da lesão histológica na doença celíaca pode ter conseqüências clínicas graves. A importância de se reconhecer seu quadro clínico, que é heterogêneo, e estabelecer um diagnóstico preciso deve ser enfatizada pelas seguintes razões: risco de doença maligna (GREEN et al., 2003; FREEMAN, 2009), presença de deficiências nutricionais e a ocorrência de alterações autoimunes (ROSSI, 2004).

### **2.3 O que contribui para a apresentação clínica da doença celíaca ser discreta?**

Atualmente, associar doença celíaca à síndrome de má absorção grave é uma exceção. A expressão da doença com sintomas discretos e a idade mais avançada ao diagnóstico estão se tornando mais frequentes. Desconforto abdominal, flatulência, dor abdominal crônica e constipação são sintomas que poderiam lembrar a possibilidade de doença celíaca em crianças na idade escolar. (MUSTALAHTI, 2006)

A tolerância oral para o glúten na doença celíaca pode ser “quebrada” em alguns indivíduos mesmo após décadas e isso pode ser devido ao aumento de sua quantidade na alimentação, associado a outros fatores externos. (MUSTALAHTI, 2006)

Os primeiros meses de vida são cruciais para os pacientes que apresentam os sintomas da doença celíaca ainda na infância. Durante esse período, há uma complexa interação entre fatores ambientais, representados não só pela alimentação, mas também pela maior frequência de infecções, na qual a resposta imunológica dos indivíduos geneticamente predispostos pode levar ao desenvolvimento da doença, bem como a sua tolerância. (GUANDALINI e SETTY, 2008)

Alguns fatores são protetores para o desenvolvimento da doença celíaca na infância; um deles é a amamentação. Ela desempenha um papel importante, pois a continuidade do aleitamento materno durante a época de introdução de alimentação complementar e de uma quantidade limitada de glúten parecem diminuir a intensidade dos sintomas da doença na infância. (AKOBENG et al., 2006; RAMPERTAB et al., 2006) Além do mais, o leite materno tem um papel de proteção contra processos infecciosos, comuns nessa época, como é o caso das diarreias agudas, que causam aumento da permeabilidade intestinal. Essa proteção se dá porque o leite humano possui anticorpos da classe IgA que diminuem a resposta imunológica quando da ingestão do glúten (AKOBENG et al., 2006).

A época de introdução e a quantidade de glúten na alimentação também parecem ser aspectos importantes para o aparecimento da doença celíaca. Um estudo observacional realizado em Denver mostrou que a exposição inicial ao glúten nos três primeiros meses de vida ou em crianças acima de sete meses que são predispostas geneticamente aumentava

significativamente o risco de desenvolver doença celíaca. Isso é explicado pelo fato de que, em crianças menores, a função de proteção da barreira epitelial intestinal contra antígenos e toxinas ainda é imatura, ao contrário de crianças maiores. Assim, a gliadina, mesmo em pequena quantidade, atravessa a barreira intestinal e inicia a cascata inflamatória, levando ao desenvolvimento da doença. (NORRIS et al., 2005)

Já em crianças de maior idade, o que ocorre é que quando o glúten é introduzido na alimentação, é ofertado em maior quantidade, conseqüentemente, aumentando a quantidade de gliadina disponível para atravessar a barreira intestinal, o que eleva o risco de desencadear a doença com sintomas mais evidentes desde o início do quadro clínico. (NORRIS et al., 2005)

Outro fator de risco que pode precipitar a doença celíaca precocemente são os processos infecciosos. Um estudo epidemiológico com crianças suecas demonstrou que o risco do diagnóstico de doença celíaca ser dado antes dos dois anos de idade é significativamente maior durante o inverno, pois nesta época os processos infecciosos são mais frequentes, associado à introdução de alimentação complementar. (IVARSSON et al., 2003)

No curso da doença celíaca, a alteração da mucosa intestinal ocorre de forma gradual, indo desde a morfologia normal, passando pelo processo inflamatório até chegar à atrofia vilositária. Este processo pode levar anos ou décadas para se instalar. Isso significa dizer que, mesmo uma biópsia intestinal normal em uma criança que ingere glúten não exclui definitivamente o diagnóstico da doença, pois a alteração da mucosa intestinal pode ocorrer mais tardiamente e de forma gradual. (MUSTALAHTI, 2006)

O tipo e a intensidade dos sintomas na doença celíaca são muito variáveis. Fatores como a quantidade de ingestão do glúten e a idade dos pacientes podem estar envolvidos. Uma apresentação subclínica ou silenciosa é vista em crianças com duração mais longa do aleitamento materno ou introdução mais lenta de pequenas quantidades de glúten, bem como em crianças que evitam alimentos contendo glúten. (RAMPERTAB et al., 2006) A apresentação clássica, com evacuações volumosas, retardo no crescimento e sinais de má absorção, é mais provável ser encontrada em crianças menores de dois anos de idade, enquanto apresentações com sintomatologia mais inespecífica, em crianças maiores e adolescentes. (ASCHER, 2002)

## **2.4 Qual a origem dos sintomas gastrintestinais na apresentação clínica atípica da doença celíaca?**

A mucosa intestinal normal é coberta por finas projeções, conhecidas como vilosidades, encontradas no topo de uma fina camada de músculo, a muscular da mucosa, e por tecido conjuntivo, a lâmina própria. As vilosidades são revestidas por uma camada de células epiteliais, das quais se originam as criptas e que desempenham um papel crucial na digestão e na absorção. (MCGOUGH e CUMMINGS, 2005)

O trato digestório também abriga uma ampla coleção de células imunes do corpo humano e um largo repertório de classes de neurônios com funções distintas que compõem o Sistema Nervoso Entérico (SNE). Os neurônios do SNE são capazes de elaborar respostas a informações sobre quando iniciar atividade reflexa de controle da motilidade, absorção, controle do fluxo sanguíneo e resposta imune da mucosa (BARBARA e GIORGIO, 2004).

O SNE é extremamente receptivo a uma variedade de estímulos originados do intestino e estímulos anormais podem causar mudanças funcionais e/ou estruturais de suas células. Um desses estímulos é o processo inflamatório que está envolvido na fisiopatologia da doença celíaca. (BARBARA e GIORGIO, 2004)

### *2.4.1 Processo inflamatório na doença celíaca*

Caminhos diferentes são ativados como consequência da interação do glúten com a mucosa intestinal em pacientes susceptíveis à doença celíaca.

O glúten que é ingerido pelo indivíduo será transformado em peptídeos, nos quais ainda restará uma parte relativamente grande de glúten que é rica em prolamina e glutamina, que não serão totalmente digeridas. (KAGNOFF, 2005)

Após esse início da digestão, a gliadina é apresentada ao linfócito T por células de apresentação de antígenos presentes na lâmina própria intestinal. Em indivíduos susceptíveis, a resposta adaptativa mediada por células T ativadas leva a uma resposta proinflamatória. (GARROTE et al., 2008) A inflamação causa um *stress* oxidativo caracterizado pela produção de óxido nítrico através da enzima óxido nítrico sintetase nos enterócitos, levando à produção de transglutaminase tecidual, expressão de sinais de danos em células epiteliais, estímulo à

ativação e secreção de IL-15, provavelmente pelas células dendríticas da lâmina própria. Com isso, a IL-15 ativa os linfócitos intraepiteliais, produzindo interferon (IFN)- $\gamma$  e uma potente atividade citotóxica, induzindo apoptose por linfócitos citotóxicos. O IFN-  $\gamma$  é conhecido como a citocina dominante na injúria da mucosa intestinal e é também um dos principais responsáveis pelos achados típicos, como atrofia vilositária, hiperplasia de cripta e aumento de infiltração de linfócitos intraepiteliais. (GARROTE et al., 2008)

Há evidência de que o desenvolvimento da doença celíaca ocorre de forma gradual, iniciando com a inflamação da mucosa (lesão infiltrativa, Marsh I), evoluindo para hiperplasia de cripta (lesão hipertrófica, Marsh II) e, por fim, atrofia vilositária (lesão atrófica, Marsh III). (MARSH, 1992; KAUKINEN et al., 2001) O aumento dos linfócitos intraepiteliais pode ser o único sinal da fase precoce da doença e a diferenciação entre a contagem do que é normal para o que é patológico é importante para definir o diagnóstico. (ARIKAN et al., 2007)

Os sintomas da doença celíaca são decorrentes de toda essa cascata inflamatória, levando ao achatamento característico das vilosidades da mucosa intestinal e afetando, também, as terminações nervosas da mucosa e os gânglios entéricos. (MARSH, 1992; GARROTE et al., 2008).

Arikan e col. (2007) mostraram que não há correlação entre a intensidade dos sintomas e o grau de atrofia vilositária na doença celíaca, mas que os sintomas dos pacientes estavam mais correlacionados com a extensão da lesão intestinal do que com o grau de atrofia vilositária. Então, pacientes com atrofia vilositária total podem ser assintomáticos por ter uma pequena extensão do intestino afetada, ao contrário de pacientes com envolvimento extenso intestinal, que podem ser extremamente sintomáticos (ARIKAN et al., 2007; BRAR et al, 2007)

#### *2.4.2 Doença celíaca e sistema nervoso autônomo*

A disfunção do sistema nervoso autônomo pode também estar implicada na origem de alterações da motilidade gastrintestinal na doença celíaca (TURSI, 2004). Usai e col. (1997) demonstraram, em estudo feito com 30 adultos com doença celíaca não tratada, disfunção autonômica e uma frequência alta de alterações motoras no trato gastrintestinal alto.

Sugeriram, ainda, que pacientes com um longo tempo de doença são mais propensos a desenvolver neuropatia. (USAI et al., 1997)

#### *2.4.3. Doença celíaca e alteração hormonal*

O desequilíbrio hormonal desempenha um papel chave na alteração da motilidade na doença celíaca. A secreção de vários hormônios está alterada como consequência da lesão da mucosa intestinal (TURSI, 2004).

Durante o processo inflamatório, muitos mediadores inflamatórios, bem como neurotransmissores, são liberados no intestino (GARROTE et al., 2008). Conseqüentemente, o intestino torna-se hipersensível ou hiperresponsivo a estímulo fisiológico, explicando, assim, as anormalidades sensorio motoras observadas no trato gastrintestinal (TURSI, 2004).

Esses são alguns hormônios envolvidos na motilidade gastrintestinal:

Colecistoquinina pós-prandial: está baixa em pacientes celíacos não tratados. Apesar do aumento do número de células secretoras desse hormônio no duodeno, elas não são adequadamente estimuladas, causando inércia na vesícula biliar, contribuindo, assim, para a diminuição do trânsito intestinal alto. (FRAQUELLI et al., 1999)

Neurotensina: peptídeo liberado no íleo distal, capaz de inibir a motilidade gastrintestinal alta. Em pacientes com doença celíaca não tratada, está aumentado, o que pode promover retardo no esvaziamento gástrico. (TURSI, 2004)

Somatostatina: está aumentada em pacientes celíacos não tratados, sendo associada com hipomotilidade da vesícula biliar e com o tempo de esvaziamento gástrico, por reduzir a motilidade do antro. (FRAQUELLI et al., 1999)

Peptídeo plasmático YY: tem efeito inibitório na secreção de ácido gástrico, no esvaziamento gástrico, na motilidade gastrintestinal e na secreção de enzimas pancreáticas, estando seu nível elevado na doença celíaca não tratada. (WAHAB; HOPMAN; JANSEN, 2001)

#### *2.4.4. Conseqüências clínicas na alteração da motilidade gastrointestinal na doença celíaca*

As alterações gastrointestinais na doença celíaca diferem entre as regiões do trato digestório. De fato, trânsito esofágico, esvaziamento gástrico e biliar e o tempo de trânsito orocecal são retardados, enquanto o trânsito colônico é acelerado. (CHIARIONE et al., 1997; IOVINO et al., 1998; FRAQUELLI et al., 1999)

Esses achados são relacionados à interação complexa entre a redução da absorção de constituintes alimentares, como a gordura, alterações neurológicas e hormonais. O defeito na lipólise provoca a diminuição da secreção da colecistoquinina, retardo do esvaziamento esofágico, gástrico e especialmente da vesícula biliar, bem como o retardo da motilidade do intestino delgado (FRAQUELLI et al., 1999). Contrariamente, como os macronutrientes alcançam rapidamente o cólon, devido à má absorção intestinal, promovem um efeito osmótico no lúmen. Isto pode, então, diminuir o tempo do trânsito colônico e contribuir para a fisiopatologia da diarreia na doença celíaca. (CHIARIONE et al., 1997; TURSI, 2004)

A alteração da motilidade intestinal é também um fator predisponente para o sobrecrecimento bacteriano intestinal e ambos podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas em pacientes com doença celíaca não tratada e para a persistência de sintomas após a dieta livre de glúten em alguns pacientes. As bactérias são responsáveis pela fermentação do açúcar, com produção de uma grande quantidade de hidrogênio e metano, causando sintomas como dor, distensão abdominal e flatulência. (TURSI; BRANDIMARTE; GIORGETTI, 2003; TURSI, 2004)

Todas as alterações vistas na doença celíaca desaparecem após a instituição da dieta livre de glúten e também com a erradicação do sobrecrecimento bacteriano. Os distúrbios gastrointestinais têm um papel importante na gênese desses sintomas e por isso, uma maior atenção em relação à doença celíaca em pacientes que se queixam de sintomas dispépticos tipo dismotilidade deverá ocorrer. (TURSI; BRANDIMARTE; GIORGETTI, 2003; TURSI, 2004)

## 2.5 Conclusão

A doença celíaca não é mais reconhecida apenas como uma enteropatia caracterizada por má absorção intestinal. O quadro clínico é heterogêneo e o início e a intensidade dos sintomas podem ocorrer em qualquer idade. Ela pode se apresentar com características semelhantes a outras condições médicas comuns e para se evitar o diagnóstico tardio e o retardo no início do tratamento é necessário para o pediatra um alto índice de suspeita e busca ativa dos casos.

A progressão da doença, quando não tratada, e a mudança no quadro clínico em uma mesma pessoa ao longo do tempo é possível, sendo, por isso, necessário ficar atento aos sintomas gastrintestinais discretos, acompanhando o paciente para que não haja retardo no diagnóstico e no início do tratamento, evitando assim expor os indivíduos às complicações futuras que são inerentes à doença.

## 2.6 Referências bibliográficas

Akobeng, A.K. et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child. London, v.91, n.1, p.39-43, Jan. 2006.

Almeida, P.L et al. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of brazilian celiac patients. Arq Gastroenterol. São Paulo, v.45, n.1, p.69-72, Jan./Mar. 2008.

Araújo, J.; Silva, G.A.P.; Melo, F.M. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr. Rio de Janeiro, v.82, n.3, p.210-214, May/June 2006.

Arikan, C. et al. Morphometric analysis of small-bowel mucosa in Turkish children with celiac disease and relationship with the clinical presentation and laboratory findings. Dig Dis Sci. New York, v. 52, n.9, p.2133-39, Sept. 2007.

Ascher, H. Paediatric aspects of coeliac disease: old challenges and news ones... Dig Liver Dis. Roma, v.34, n.3, p.216-24, Mar. 2002.



Barbara, G.; Giorgio R.D. Inflammation. *In*: Spiller, R.; Grundy, D. Pathophysiology of the Enteric Nervous System: A basis for understanding functional diseases. 1. ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004. cap.6, p.61-78.

Bonamico, M. et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.38, n.2, p.204-207, Feb. 2004.

Brandt, K.G.; Silva, G.A.P. Soroprevalência da doença celíaca em ambulatório pediátrico, no Nordeste do Brasil. Arq Gastroenterol. São Paulo, v.45, n.3, p.239-42, Jul/Set. 2008.

Brar, P. et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. Dig Liver Dis. Roma, v. 39, n.1, p.26-29, Jan. 2007.

Catassi, C.; Fasano, A. Celiac Disease. Curr Opin Gastroenterol. Philadelphia, v.24, n.6, p. 687-691, Nov. 2008.

Chiarioni, G. et al. Gluten-free diet normalizes mouth-to-cecum transit of a caloric meal in adult patients with celiac disease. Dig Dis Sci. New York, v.42, n.10, p. 2100-2105, Oct 1997.

Collin, P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? Gastroenterology. Baltimore, v.128, n.4, p.S104-8, Apr. 2005.

Curley, C.R. et al. A functional candidate screen for celiac disease genes. Eur J Hum Genet. London, v.14, n.11, p.1215-22, Nov. 2006.

Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. Gastroenterology. Baltimore, v.128, n.4, p.S19-24, Apr. 2005.

Dickey, W.; McConnell, J.B. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? J Clin Gastroenterol. New York, v.23, n.1, p.21-23, July 1996.

Emami, M.H.; Karimi, S.; Nemati, A. Do endoscopic markers still play a role in the diagnosis of celiac disease? Indian J Gastroenterol. Bombay, v.27, n.5, p.183-185, Sep-Oct 2008.

Fasano, A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology. Baltimore, v.128, n.4, p.S68-S73, Apr. 2005.

Fraquelli, M. et al. Gallbladder emptying and somatostatin and cholecystokinin plasma levels in celiac disease. Am J Gastroenterol. New York, v.94, n.7, p.1866-1870, July 1999.

Freeman, H.J. Malignancy in adult celiac disease. World J Gastroenterol. Beijing, v.15, n.13, p. 1581-1583, Apr. 2009.

Garampazzi, A. et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.45, n.5, p.611-614, Nov. 2007

Garrote, J.A. et al. Celiac disease pathogenesis: The proinflammatory cytokine network. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.47, Suppl. 1, p.S27-S32, Aug. 2008

Green, P.H.R.; Cellier, C. Medical progress: celiac disease. N Engl J Med. Massachusetts, v.357, n.17, p.1731-43, Oct. 2007.

Green, P.H.R. et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med. New York, v.115, n.3, p.191-195, Aug. 2003.

Guandalini, S.; Setty, M. Celiac Disease. Curr Opin Gastroenterol. Philadelphia, v.24, n.6, p.707-712, Nov. 2008

Hill, I.D. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.40, n.1, p.1-19, Jan. 2005.

Imanzadeh, F. et al. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, n.40, v.3, p.309-311, Mar. 2005.

Iovino et al. Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea. Am J Gastroenterol. New York, v.93, n.8, p.1243-9, Aug 1998.

Ivarsson, A. et al. Children born in the summer have increased risk for celiac disease. J Epidemiol Community Health. London, v.57, n.1, p.36-9, Jan. 2003.

Ivarsson, A. et al. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr. Bethesda, v.75, n.5, p.914-21, May 2002.

Johanson, J.F. et al. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease. Gastroenterology. Baltimore, v.128, p.S1-S9, Jun. 2005.

Jones, S.; D'Souza, C.; Haboubi N.Y. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. Nutr J. London, v.5, n.24, Sept. 2006.

Kagnoff, M.F. Overview and pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology. Baltimore, v.128, n.4, p.S10-8, Apr. 2005.

Karell, K. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 \*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. Hum Immunol. New York, v.64, n.4, p.469-77, Ap. 2003.

Kaukinen, et al. Celiac disease without villous atrophy. Dig Dis Sci. New York, v.46, n.4, p.879-887, Apr. 2001.

Kotze, L.M.S. Doença celíaca. J Bras Gastroenterol. Rio de Janeiro, v.6, n.1, p.23-24, Jan./Mar. 2006.

Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. Dig Dis Sci. New York, v.48, n.2, p.395-8, Feb. 2003.

Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology, Baltimore, v.102, n.1, p.330-354, Jan. 1992.

Mearin, M.L. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. St. Louis, v.37, n.3, p. 86-105, Mar. 2007.

McGough, N.; Cummings, J.H. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. Proc Nutr Soc. London, v.64, n.4, p.434-450, Nov. 2005.

Mustalahti, K. Unusual manifestations of celiac disease. Indian J Pediatr. Calcutta, v.73, n.8, p.711-716, Aug. 2006.

Nelsen, D.A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. Am Fam Physician. Kansas City, v.66, n.12, p.2259-66, Dec 2002.

Nisihara, R.M. et al. Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down. J Pediatr. Rio de Janeiro, v.81, n.5, p.373-376, Out 2005.

Norris, J.M. et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA. Chicago, v.293, n.19, p. 2343-2351, May 2005.

Polanco, I. Celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.47, S 1, p.S3-6, Aug 2008.

Pratesi, R.; Gandolfi, L. Doença celíaca: a afecção com múltiplas faces. J Pediatr. Rio de Janeiro, v.81, n.5, p. 357-8, Set/Out. 2005

Protocolo clínico e diretrizes da doença celíaca. Sociedade Brasileira de Pediatria. Fev., 2007.

Rampertab, S.D. et al. Trends in the presentation of celiac disease. Am J Med. New York, v.119, n.4, p.355.e9-355.e14, Apr. 2006.

Ravelli, A.M. et al. Endoscopic features of celiac disease in children. Gastrointest Endosc. Denver, v.54, n.6, p.736-742, Aug. 2001.

Rewers, M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology. Baltimore, v.128, n.4, p.S47-S51, Ap. 2005.

Rossi, T. Celiac Disease. Adolesc Med Clin. Philadelphia, v.15, n1, p.91-103, Feb. 2004.

Sollid, L.M. Breast milk against coeliac disease. Gut. London, v.51, n.6, p.767-768, Dec. 2002.

Sood, A. et al. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. J Gastroenterol Hepatol. Melbourne, v.21, n.10, p.1622-5, Oct. 2006.

Troncone, R.; Auricchio, S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. J Pediatr Gastroenterol Nutr. New York, v.44, n.5, p. 527-28, May 2007.

Tursi, A. Can histological damage influence the severity of coeliac disease? An unanswered question. Dig Liver Dis. Roma, v.39, n.1, p.30-32, Jan. 2007.

Tursi, A. Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease. J Clin Gastroenterol. New York, v.38, n.8, p.624-645, Sept. 2004.

Tursi, A.; Brandimarte, G.; Giorgetti, G. High prevalence of small bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. Am J Gastroenterol. New York, v.98, n.4, p.839-843, Apr. 2003.

Usai, P. et al. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. Eur J Clin Invest. Berlin, v.27, n.12, p.1009-1015, Dec. 1997.

Wahab, P.J.; Hopman, W.P.M.; Jansen, J.B.M.J. Basal and fat-stimulates plasma peptide YY levels in celiac disease. Dig Dis Sci. New York, v.46, n.11, p.2504-2509, Nov. 2001.

**3 - ARTIGO  
ORIGINAL**



## ***Anticorpo antitransglutaminase tecidual em pacientes com sintomas gastrintestinais discretos<sup>5</sup>***

Letícia Teresa Cavalcante de Albuquerque<sup>1</sup>, Maria Eugênia Farias Almeida Motta<sup>2</sup>

1. Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil. Médica, Unidade Intensiva Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE. Brasil.
2. Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria (UNIFESP/EPM). Professora Adjunta de Pediatria (UFPE).

Universidade Federal de Pernambuco.  
Rua Prof. Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária.  
50670-901 Recife – PE

Endereço para correspondência: Letícia Albuquerque. Rua Padre Inglês, 367, Bloco C, Apto. 406, Boa Vista, 50050-230. Recife, PE, Brasil. E-mail: [leticiateresa@hotmail.com](mailto:leticiateresa@hotmail.com).

Palavras chave: doença celíaca; sintomas; anticorpo antitransglutaminase tecidual humana.  
(Key words: celiac disease, symptoms, antihuman tissue antitransglutaminase autoantibodies)

---

<sup>5</sup> Redigido segundo as normas do periódico: Journal of Paediatrics and Child Health, especificadas em anexo e disponível em: <http://www.willy.com/bw/submit.asp?ref=1034-4810&site=1>

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar as frequências de sorologia e histologia intestinal positivas para doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca e descrever os sintomas presentes nos pacientes com sorologia positiva.

**Métodos:** Foi desenvolvido um estudo descritivo com crianças acima de dois anos de idade e adolescentes atendidos nos Ambulatórios de Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira que apresentavam sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca. Após a aplicação de questionário de sintomas gastrintestinais, os pacientes realizaram teste sorológico, com aferição do anticorpo antitransglutaminase tecidual humana, considerando positivo valor > 10 U/ml. Todos aqueles com sorologia positiva foram submetidos à biópsia intestinal por via endoscópica e retirada de quatro fragmentos de mucosa. A análise histológica foi realizada conforme os critérios de Marsh.

**Resultados:** A frequência de anticorpo antitransglutaminase positivo nos pacientes pediátricos com sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca foi de 4,1% (6/147). A histologia intestinal foi positiva (critério de Marsh III) em um dos seis pacientes com sorologia positiva (0,7%; 1/147). A maioria dos pacientes com antitransglutaminase tecidual humana positiva apresentava mais de um sintoma, com exceção do paciente no qual foi observada atrofia vilositária na histologia da mucosa intestinal, no qual o único sintoma foi distensão abdominal.

**Conclusão:** O anticorpo antitransglutaminase tecidual humana foi positivo em 4,1% dos pacientes com sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca. A histologia intestinal alterada, conforme o critério de Marsh III, foi observada em um paciente com sorologia positiva. Pacientes com sintomas gastrintestinais discretos devem realizar triagem sorológica para doença celíaca, com indicação de acompanhamento para os casos positivos, mesmo na ausência de alteração histológica que confirme a doença, a fim de realizar avaliação periódica.

**Palavras-chave:** doença celíaca; sintomas; anticorpo antitransglutaminase tecidual humana;



## ABSTRACT

**Objective:** Determine the frequency of positive serology and intestinal histology for the celiac disease in children and adolescents with discreet gastrointestinal symptoms for celiac disease and to describe which symptoms are present in patients with positive serology.

**Methods:** A descriptive study was developed with children over two years of age and adolescents that were attending in pediatrics's clinic and gastroenterology pediatrics's clinic and that they showed discreet gastrointestinal symptoms for celiac disease. Those willing to participate in the study completed a questionnaire about gastrointestinal symptoms and after these patients took serological test, measuring the antihuman-tissue transglutaminase autoantibodies. All the patients with positive serology ( $>10\text{U/mL}$ ) were submitted to the intestinal biopsy and the histological fragment analyzed by the Marsh's criteria.

**Results:** The frequency of positive antitransglutaminase antibody in pediatrics patients with discreet gastrointestinal symptoms for celiac disease was 4,1% (6/147). The intestinal histology was positive (Marsh III criteria) in one in six patients with positive serology (0,7% ; 1/147). Most of the patients with positive antihuman-tissue antitransglutaminase showed more than one symptom, except the one who showed villosity atrophy in mucosal histology and bloating as the only symptom.

**Conclusion:** Antihuman tissue antitransglutaminase autoantibodies serology was positive in 4,1% of the patients with the discreet gastrointestinal symptoms for celiac disease. The intestinal histology, by the Marsh III criteria, was positive in one patient with positive serology. Patients with discreet gastrointestinal symptoms for celiac disease must be investigated to this disease and those with positive test serological will be to lead to specialize clinic to be investigated same the absence the histological alteration.

**Key words:** celiac disease; symptoms; antihuman tissue antitransglutaminase autoantibodies

## Introdução

Doença celíaca é uma enteropatia imune mediada desencadeada pela ingestão do glúten que se desenvolve nos indivíduos geneticamente predispostos, apresentando graus variados de alterações na mucosa intestinal.<sup>1-3</sup>

A apresentação clínica da doença celíaca vem se diversificando, com síndrome de má absorção grave sendo uma exceção.<sup>4</sup> Atualmente, encontra-se uma doença com expressão fenotípica variada, sintomas inespecíficos ou indivíduos assintomáticos.<sup>5,6</sup> Desconforto abdominal, flatulência, dor abdominal crônica e constipação são sintomas discretos que, em geral, não chamam atenção para a possibilidade de doença celíaca.<sup>5-7</sup> A pesquisa do anticorpo antitransglutaminase tecidual nesses pacientes é útil na investigação sorológica, sendo indicativa de doença celíaca, que será confirmada com alteração histológica à biópsia intestinal.

*Screening* populacional e estudos realizados em ambulatórios geral e de gastroenterologia pediátrica, utilizando marcadores sorológicos de alta sensibilidade e especificidade, histologia intestinal e genotipagem HLA, constataram graus variados dessa enteropatia em pacientes com sintomas gastrintestinais pouco proeminentes.<sup>8-12</sup> O grau de alteração baseado na análise histológica das biópsias intestinais não necessariamente condiz com a gravidade dos sintomas encontrados nas crianças; porém, a extensão das alterações na mucosa intestinal pode explicar a gama de sintomas da doença celíaca.<sup>13,14</sup> Como, no curso da doença, os sintomas gastrintestinais e a lesão mucosa podem desenvolver-se gradativamente, identificar indivíduos com sintomas gastrintestinais discretos e sorologia antitransglutaminase positiva torna-se importante.<sup>5</sup> Esses pacientes devem ser investigados para doença celíaca por meio da avaliação da histologia intestinal, critério diagnóstico oficial para a doença.<sup>5</sup> A triagem sorológica positiva em indivíduo com dieta contendo glúten, sintomas gastrintestinais discretos e histologia normal não exclui a possibilidade de doença celíaca definitivamente e o acompanhamento periódico deve continuar.<sup>5</sup>

Os estudos realizados até o momento incluem indivíduos com sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca em conjunto com outras alterações extradigestivas e parentes de pacientes com doença celíaca, dificultando a avaliação real do espectro da doença que se manifesta com sintomas discretos.<sup>10-12</sup>

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência de sorologia positiva e histologia intestinal sugestiva de doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos e descrever os sintomas presentes nos indivíduos com sorologia positiva.

## **Pacientes e Métodos**

O tipo de estudo foi descritivo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), incluindo 147 crianças maiores de dois anos de idade e adolescentes (variação de 2 a 17 anos) atendidos nos Ambulatórios de Pediatria Geral e Gastroenterologia Pediátrica no período de abril de 2008 a março de 2009.

O critério de inclusão foi presença de um ou mais sintomas gastrintestinais discretos para doença celíaca (dor e distensão abdominal, constipação e vômito) superiores a trinta dias, de forma contínua ou intermitente, e que motivaram o paciente a procurar consulta médica, sendo imprescindível a ingestão de alimentos com glúten.<sup>1</sup> Pacientes com diarreia, mas que não preenchiam o critério de cronicidade (acima de 30 dias de duração<sup>15</sup>) e aqueles sem resposta ao tratamento medicamentoso para alguma doença suspeita de causar o sintoma gastrintestinal relatado também foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: pacientes com doenças agudas acometendo o trato digestório (diarreia aguda, viroses), diarreia crônica como sintoma isolado, constipação secundária a processos febris e pós-operatórios, aqueles considerados de risco para doença celíaca (portadores de diabetes mellitus I, Síndrome de Down, parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca) e aqueles previamente diagnosticados. Não houve casos com sintomas clássicos.

Antes dos procedimentos de coleta de dados, a pesquisa era explicada aos pais e solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aos que concordaram com a participação do filho. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP.

Formulário de sintomas gastrointestinais foi aplicado durante entrevista aos pais. Ao final da entrevista, os pacientes tiveram as medidas antropométricas aferidas de acordo com a técnica de Gibson<sup>16</sup>, utilizando-se balança eletrônica (Filizola, Brasil) com capacidade de até 150 kg e sensibilidade de 100 g para obtenção do peso e estadiômetro com sensibilidade de 0,1 mm (Altura Exata, Brasil) para aferição da estatura. Com esses dados, foram calculados os índices de massa corpórea ( $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ , expresso em percentil) e peso e estatura para a idade (expressos em escore z) no programa Epi-Info, versão 3.5.1. Considerou-se a referência do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*<sup>17</sup> para o IMC (peso baixo: < percentil 5; peso saudável: entre os percentis 5 e inferior a 85; sobrepeso:  $\geq$  percentil 95) e da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>18</sup> para os índices peso e estatura para a idade (baixo:  $\leq -2$  escore z; peso saudável: entre -2 e +2 escore z; sobrepeso:  $> +2$  escore z).

A seguir, eles eram encaminhados ao laboratório para coleta de sangue do paciente para realização de sorologia. O sangue foi coletado em tubo seco e submetido à centrifugação para obtenção do soro, sendo armazenado a uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  para depois ser avaliado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP. A sorologia foi feita utilizando o anticorpo antitransglutaminase IgA tecidual (ORGENTEC<sup>®</sup> Diagnostika GmbH, Alemanha). A técnica utilizada foi ELISA, sendo considerados positivos os valores acima de 10 U/ml, conforme orientação do fabricante. Pacientes com sorologia entre os valores de 6 e menor ou igual a 10U/ml foram considerados como sorologia limítrofe.

Os pacientes com sorologia positiva foram submetidos à biópsia intestinal, com coleta de pelo menos quatro amostras, através de endoscopia digestiva alta, realizada no Serviço de Endoscopia Digestiva do IMIP. As amostras foram coradas com hematoxilina-eosina e giemsa e analisadas no Serviço de Patologia do IMIP, sendo classificadas histologicamente segundo os critérios de Marsh.<sup>3</sup> Foram considerados com doença celíaca aqueles que preenchiam os critérios para Marsh III (aumento de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia de criptas, graus variados de atrofia vilositária).<sup>3</sup>

As informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados do programa de estatística Epi-Info, versão 6.04, sendo utilizados os programas Check e o Validate para assegurar a consistência dos dados. A soroprevalência de doença celíaca foi calculada através da proporção dos indivíduos com sorologia positiva em relação à amostra estudada,

calculando-se o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).<sup>19</sup> O percentual de pacientes com histologia intestinal positiva para doença celíaca foi calculado em relação à amostra estudada.

## Resultados

Dos 147 pacientes incluídos no estudo, 6 (4,1%; IC 95% = 1,5 – 8,7%) apresentaram sorologia antitransglutaminase tecidual humana positiva. Em 9 (6,1%; IC 95% = 3,0 – 10,9%) pacientes a sorologia ficou entre os valores de 6 e  $\leq 10$  U/mL. À histologia intestinal, foi observada atrofia vilositária (Marsh III) em apenas um dos pacientes com anticorpo antitransglutaminase positivo (0,7%), enquanto em dois, a lesão histológica foi compatível com Marsh I e nos demais, a biópsia intestinal foi normal.

A Tabela 1 descreve a caracterização clínico-demográfica dos pacientes incluídos no estudo, observando-se que a maioria apresentava mais de um sintoma. Entre os pacientes com sorologia negativa, 99/141 (67,3%) apresentavam mais de um sintoma, sendo 33 (23,4%) com vômitos, 56 (39,7%) com dor abdominal, 60 (42,5%) com constipação e 96 (68,1%) com distensão abdominal.

A caracterização clínico-demográfica e histológica dos 6 pacientes com anticorpo antitransglutaminase tecidual humana positivo está descrita no Quadro 1, enquanto o Quadro 2 caracteriza os pacientes com sorologia limítrofe. A maioria dos pacientes com sorologia positiva apresentava mais de um sintoma, com exceção do paciente no qual foi observada atrofia vilositária na histologia da mucosa intestinal, no qual o único sintoma foi distensão abdominal. Apenas um paciente apresentou índice estatura/idade abaixo de -2 escore z. Em relação ao estado nutricional, observou-se que dois pacientes estavam com sobrepeso de acordo com o IMC (incluindo aquele com alteração histológica Marsh III) e os demais estavam com peso saudável.

## Discussão

Este estudo demonstrou que 4,1% (6/147) dos pacientes com sintomas gastrintestinais discretos apresentaram sorologia positiva para doença celíaca. Em apenas um deles, a histologia intestinal evidenciou atrofia vilositária (Marsh III), mas em dois, a histologia foi compatível com Marsh I. O sintoma mais comum foi distensão abdominal, encontrada nos seis pacientes com sorologia positiva, sendo o único sintoma relatado pelo paciente com alteração histológica tipo Marsh III. Esses resultados indicam que pacientes com sintomas gastrintestinais discretos podem apresentar sorologia positiva para doença celíaca e, com essa triagem positiva, devem realizar biópsia intestinal para avaliação histológica e confirmação da doença. Aqueles cuja histologia intestinal está inalterada ou com lesão inicial devem ser acompanhados para realizar exames periódicos a fim de detectar a doença celíaca.

Autores tem identificado que a presença de sintomas gastrintestinais discretos pode ser indício de doença celíaca, visto que alguns dos pacientes com esses sintomas apresentam positividade sorológica e/ou genotipagem e/ou alteração histológica intestinal evidente.<sup>10-12</sup> Ao analisar amostras de sangue de pacientes que realizaram exames laboratoriais para investigação de outras doenças, a triagem sorológica para doença celíaca foi positiva em 3,2% com dor abdominal e 2,6% com constipação.<sup>10</sup> No nível de atendimento primário de saúde, entre os 22 pacientes diagnosticados com doença celíaca, 12 referiam distensão abdominal e quatro, constipação.<sup>11</sup> Em ambulatório de gastroenterologia pediátrica, dor abdominal foi relatada por 5/26 pacientes com diagnóstico confirmado de doença celíaca.<sup>12</sup>

Um problema na suspeita da doença celíaca é o vasto espectro clínico, com sintomas variando de leves a intensos.<sup>2,20,21</sup> A apresentação clínica depende da extensão (área de intestino acometido) e da intensidade (grau de inflamação) da alteração da mucosa intestinal, relacionadas com a diversidade de sintomas de má absorção.<sup>2</sup> Ainda que parte do intestino delgado esteja inflamado, a sua função pode se manter satisfatória devido à sua capacidade funcional de reserva, o que explica a presença mínima de sintomas de má absorção.<sup>20</sup>

A proporção de pacientes com sintomas mais evidentes (diarréia, perda de peso importante e desnutrição ou má absorção clássica), que lembrariam claramente doença celíaca, está diminuindo em relação àqueles com sintomas leves ou mínimos<sup>22</sup>. Isso se deve

tanto à disponibilidade de sorologia adequada para triagem, quanto aos avanços no conhecimento da fisiopatologia, que alerta para a possibilidade da doença mesmo na ausência de sintomas clássicos, reduzindo o tempo entre o início de sintomas gastrintestinais e o diagnóstico.<sup>20,23,24</sup> A natureza de diversos estímulos imunológicos, não apenas o glúten, modulando a permeabilidade intestinal e a resposta imune mucosa (balanço entre ativação imune e resposta inflamatória) no indivíduo geneticamente suscetível, possibilita o desenvolvimento da doença celíaca e suas manifestações clínicas.<sup>25,26</sup>

Por outro lado, embora a história natural da doença celíaca não esteja clara, o que se observa é que o aparecimento dos sintomas ocorre de forma gradual, com sintomas mais discretos no início, mantendo, muitas vezes, relação direta com a variação das alterações histológicas da mucosa intestinal.<sup>5,20,21</sup> Antes do desenvolvimento da atrofia vilositária, pacientes com doença celíaca ativa atípica podem referir sintomas gastrintestinais leves.<sup>27,28</sup> Dessa forma, o indivíduo pode ser assintomático ou ter sintomas discretos porque a alteração histológica se limita à inflamação menos intensa.<sup>20</sup> Ao longo do tempo, com a progressão da inflamação, a alteração histológica se torna mais evidente, evoluindo para atrofia vilositária, e os sintomas poderiam ficar mais exuberantes, principalmente se a lesão intestinal for extensa.<sup>20,27,28</sup> No entanto, pacientes com atrofia vilositária total podem ser assintomáticos ou pouco sintomáticos por ter uma pequena extensão do intestino afetada, ao contrário de pacientes com envolvimento intestinal extenso, que podem ser extremamente sintomáticos.<sup>13,14</sup>

Foi detectado que a maioria dos pacientes com sorologia positiva apresentava estado nutricional adequado, conforme o IMC e os índices peso e estatura para a idade. Pacientes com doença celíaca e sobrepeso têm menor frequência de sintomas clássicos e o sobrepeso é mais um indicativo da extensão da mucosa intestinal acometida pela enteropatia nos potenciais portadores de doença celíaca com sintomas gastrintestinais discretos.<sup>29</sup> Dessa forma, é prudente o acompanhamento dos pacientes com sorologia positiva e sobrepeso, no intuito de realizar exames periódicos para definição da doença.

Dos seis pacientes com sorologia positiva, apenas um apresentou atrofia vilositária na histologia. Dois pacientes apresentaram lesão infiltrativa (Marsh I). A falha de confirmação do diagnóstico (considerando a lesão mucosa do tipo Marsh III) em todos os pacientes com sorologia positiva pode ser explicada pela distribuição das alterações

histológicas, isto é, as lesões típicas da doença celíaca podem estar presentes em placas e não em toda a extensão duodenal, daí o resultado falso-negativo – material biopsiado de área histológica inflamada, mas sem atrofia vilositária.<sup>30-32</sup> O grau de atrofia vilositária não necessariamente corresponde à gravidade clínica na doença celíaca. Ao contrário, é possível que a extensão da lesão mucosa esteja diretamente relacionada com a intensidade dos sintomas, podendo ser encontrados pacientes com grandes áreas de arquitetura vilositária normal, porém com acometimento inflamatório mucoso extenso (graus iniciais de alteração histológica) e sintomatologia exuberante.<sup>14,33</sup> Alguns estudos têm classificado pacientes com lesões histológicas do tipo Marsh I ou II como sendo portadores de doença celíaca limítrofe, em que, com a continuação da ingestão do glúten e/ou com o teste de provocação com o glúten, haverá agravamento tanto da lesão da mucosa intestinal, quanto dos sintomas.<sup>34,35</sup> Observa-se que a maioria dos pacientes com esse tipo de lesão responde à dieta de exclusão de glúten, ou podem desenvolver atrofia vilositária futura se não tratados, mas não há consenso sobre essa conduta.<sup>22</sup> Portanto, os dois pacientes com alteração histológica do tipo Marsh I, assim como os três com histologia mucosa normal são considerados possíveis portadores de doença celíaca e serão acompanhados periodicamente, na tentativa de ser dado o diagnóstico precoce.

Por apresentarem sintomas gastrintestinais discretos, a maioria dos casos na infância pode permanecer sem diagnóstico. Ainda que se suspeite de doença celíaca nos primeiros anos de vida, a soropositividade tem caráter transitório nessa época, o que pode ser explicado pela interação de fatores ambientais protetores, como a amamentação, e fatores genéticos.<sup>36,37</sup> Ademais, processos autoimunes e inflamatórios no início da vida podem ocorrer em ciclos, com períodos intermitentes de lesão e cicatrização da mucosa intestinal, refletindo a presença ou não de alteração histológica por ocasião da biópsia intestinal.<sup>36,37</sup> Assim, é possível que biópsias realizadas nessa fase da vida sugiram alterações histológicas ausentes ou mínimas mesmo na presença de doença.

Em nove, dos 147 pacientes estudados, detectou-se sorologia limítrofe para doença celíaca, isto é, entre 6 e  $\leq 10$ U/mL para o teste sorológico utilizado neste estudo. Isso ocorre mais freqüentemente nos pacientes que apresentam predisposição genética. Nesses casos, esses pacientes devem ser acompanhados e investigados com genotipagem.<sup>38</sup> É possível especular que, por tratar-se de exame de triagem, valores limítrofes podem traduzir a fase inicial da doença celíaca em progressão. Além disso, variações de métodos e laboratórios



podem evidenciar resultados aparentemente negativos, indicando o seguimento do paciente sintomático para repetir sorologia e realizar biópsia intestinal oportuna.<sup>28</sup> Assim, os pacientes identificados neste estudo com sorologia limítrofe serão acompanhados periodicamente em ambulatório especializado para dar continuidade à investigação para doença celíaca.

Distensão abdominal foi o principal sintoma referido pelos pacientes antes da realização da sorologia. O sobrecrescimento bacteriano é comum na região, traduzindo enteropatia ambiental. No entanto, a alteração da motilidade intestinal secundária à inflamação mucosa da doença celíaca incipiente pode predispor ao sobrecrescimento bacteriano e causar esse sintoma.<sup>39,40</sup>

Conclui-se que, na investigação de pacientes com sintomas gastrintestinais discretos, a doença celíaca pode fazer parte do diagnóstico diferencial. Tratar com dieta isenta de glúten todos os casos com sorologia positiva e alterações histológicas limítrofes não é consenso, principalmente sem o esclarecimento da história natural da doença.<sup>36</sup> Diante de uma sorologia positiva e uma alteração histológica intestinal mínima, não típica da doença, é prudente fazer o acompanhamento desses pacientes, visto que não há consenso sobre a instituição imediata de dieta de exclusão de glúten.

## Referências bibliográficas

1. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128:S68-73.
2. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S10-8.
3. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
4. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, Oderda G. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2007;45:611-14.
5. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr*. 2006;73:711-6.

6. Ludvigsson JF, Ansved P, Falth-Magnusson K, Hammersjö JA, Johansson C, Edvardsson S, Ljungkrantz M, Stenhammar L, Ludvigsson J. Symptoms and signs have changed in swedish children with coeliac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2004;38:181-6.
7. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1042-66.
8. Canales P, Araya M, Alliende F, Hunter B, Alarcón T, Chávez E. Estado actual del diagnóstico y presentaciones clínicas de enfermedad celíaca. Estudio multicêntrico. *Rev Méd Chile.* 2008;136:296-303.
9. Emami MH, Karimi S, Nemati A. Do endoscopic markers still play a role in the diagnosis of celiac disease? *Indian J Gastroenterol.* 2008;27:183-5.
10. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, Elitsur Y, Green PHR, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
11. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Procaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1454-60.
12. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr.* 2000;136:86-90.
13. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39:26-9.
14. Arıkan C, Zihni C, Cakir M, Alkanat M, Aydogdu S. Morphometric analysis of small-bowel mucosa in turkish children with celiac disease and relationship with the clinical presentation and laboratory findings. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2133-9.

15. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterol.* 1999;116:1464-86.
16. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University;1990. p.187-93.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC – US). 2000 CDC growth charts: United States. Disponível em: [www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts).
18. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school age children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:660-7.
19. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 1991.
20. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S19-24.
21. Hill ID. Celiac disease – a never-ending story? *J Pediatr.* 2003;143:289-91.
22. Dickey W, McMillan AS. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. *Dig Dis Sci.* 2005;37:928-33.
23. Lo W, Sano K, Lebowhl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395-8.
24. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J.* 2006;5:24.
25. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:707-12.
26. Cario E. Innate immune signalling at intestinal mucosal surfaces: a fine line between host protection and destruction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:725-32.

27. Mohamed BM, Feighery C, Coates C, O'Shea U, Delaney D, O'Brian S, Kelly J, Abuzakouk M. The absence of a mucosal lesion on standard histological examination does not exclude diagnosis of celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:52-61.
28. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Mäki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136:816-23.
29. Dickey W, Keamey N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2356-9.
30. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S47-51.
31. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, Mora B, Mazzilli MC, Magliocca FM. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2004;38:204-7.
32. Paparo F, Petrone E, Tosco A, Maglio M, Borrelli M, Salvati VM, Miele E, Greco L, Auricchio S, Troncone R. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2294-8.
33. Lundin KE. Coeliac disease - all questions answered? *Dig Liver Dis*. 2002;34:238-42.
34. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with boderlaine enteropathy. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:13-7.
35. Wahab PJ, Crusius JBA, Meijer JWR, Mulder CJJ. Gluten challenge in boderlaine gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1464-9.
36. Hoffenberg EJ, Mackenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TL, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143:308-14.

37. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S98-103.
38. Vécsei A, Arenz T, Heilig G, Arenz S, Bufler P, Koletzko. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:544-9.
39. Tursi, A. Can histological damage influence the severity of coeliac disease? An unanswered question. *Dig Liver Dis*. 2007;39:30-32.
40. Tursi, A. Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease. *J Clin\_Gastroenterol*. 2004;38:624-645.

**Tabela 1 – Caracterização clínico-demográfica de crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos atendidos nos Ambulatórios de Pediatria Geral e Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)**

<b>Sexo (masculino)</b>	79 (53,7%)
<b>Idade (anos)*</b>	5,1 (3,2 – 8,0)
<b>Índice Peso/Idade (escore Z)**</b>	- 0,71 ± 1,35
<b>Índice Altura/Idade (escore Z)**</b>	- 0,55 ± 1,26
<b>Sintomas gastrintestinais (Sim)</b>	
<b>Distensão abdominal</b>	102 (69,4%)
<b>Dor abdominal</b>	96 (65,3%)
<b>Constipação</b>	62 (42,2%)
<b>Vômitos</b>	33 (22,4%)

Nota: \*mediana (percentis 25 e 75)

\*\*média ± desvio-padrão

**Quadro 1 – Caracterização clínico-demográfica e histológica de crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos e anticorpo antitransglutaminase tecidual humana positiva para doença celíaca atendidos nos Ambulatórios de Pediatria Geral e Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)**

<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Índice Estatura/ Idade</b>	<b>IMC</b>	<b>Anti TTG</b>	<b>Histologia</b>	<b>Sintomas</b>
2,3 anos	Masculino	-1,21 escore z	Percentil 99	100 U/mL	Marsh III	Distensão abdominal
4,5 anos	Masculino	-0,49 escore z	Percentil 5	104,3 U/mL	Marsh I	Dor e distensão abdominal
7,4 anos	Feminino	-3,84 escore z	Percentil 15	87,3 U/mL	Normal	Dor e distensão abdominal; constipação
3,5 anos	Feminino	1,75 escore z	Percentil 75	74,0 U/mL	Normal	Distensão abdominal
4,9 anos	Feminino	0,45 escore z	Percentil 97	200,0 U/mL	Normal	Dor e distensão abdominal; constipação
3,3 anos	Feminino	1,90 escore z	Percentil 50	15,4 U/mL	Marsh I	Distensão abdominal

**Quadro 2 – Caracterização clínico-demográfica e histológica de crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos e anticorpo antitransglutaminase tecidual humana limítrofe (6 e  $\leq$  10 U/mL) para doença celíaca atendidos nos Ambulatórios de Pediatria Geral e Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)**

<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Índice Estatura/ Idade</b>	<b>IMC</b>	<b>Anti TTG</b>	<b>Sintomas</b>
3,2 anos	Masculino	1,11 escore z	Percentil 38	6,7 U/mL	Distensão e dor abdominal, vômito, constipação
8,9 anos	Masculino	1,23 escore z	Percentil 62	8,6 U/mL	Dor e distensão abdominal
11,5 anos	Feminino	1,23 escore z	Percentil 97	6,8 U/mL	Constipação
2,0 anos	Masculino	-3,65 escore z	Percentil 23	7,9 U/mL	Distensão abdominal, constipação
6,9 anos	Feminino	-2,71 escore z	Percentil 3	8,1 U/mL	Vômito
6,9 anos	Masculino	0,07 escore z	Percentil 22	6,9 U/mL	Distensão abdominal
6,5 anos	Feminino	-1,09 escore z	Percentil 65	8,2 U/mL	Constipação
2,2 anos	Masculino	-0,18 escore z	Percentil 13	6,9 U/mL	Vômito
9,9 anos	Feminino	0,79 escore z	Percentil 88	9,5 U/mL	Dor abdominal

## 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS





## ***Considerações finais***

---

---

Percebe-se que a doença celíaca não pode ser vista apenas como uma doença que causa má absorção como manifestação clínica. Seu quadro clínico é amplo e pode se manifestar em qualquer idade, tendo, por isso, que se estar atento para essa possibilidade diagnóstica.

Sintomas gastrintestinais discretos são motivo de inúmeras consultas médicas e, muitas vezes, há o esquecimento ou o não conhecimento de que eles podem fazer parte do quadro clínico da doença celíaca em uma fase inicial, em que o processo inflamatório na mucosa intestinal não é intenso, exteriorizando-se, muitas vezes, de forma discreta, através de sintomas pouco evidentes. Mais ainda, há pacientes com atrofia vilositária e que não apresentam sintomas exuberantes.

O conhecimento da fisiopatologia da doença celíaca e de como essa enteropatia pode progredir ajuda no entendimento de suas manifestações clínicas e, conseqüentemente, na realização de um diagnóstico precoce, ideal para o manejo adequado da doença.

Crianças e adolescentes com sintomas gastrintestinais discretos devem ser investigados para doença celíaca, especialmente se não se enquadram em outras possibilidades clínicas. Pacientes com sorologia positiva e histologia evidenciando atrofia vilositária (Marsh III) serão tratados com dieta de exclusão de glúten, ainda que seus sintomas não sejam clássicos para doença celíaca. Não há consenso sobre a indicação de dieta de exclusão de glúten para pacientes com sintomas discretos, sorologia positiva e alteração histológica mínima (Marsh I e II). Entretanto, é prudente acompanhá-los periodicamente,

avaliando sua evolução clínica – progressão ou não para doença celíaca – por meio de sorologia e avaliação da histologia mucosa periódicas, visto que pacientes com sorologia positiva ou limítrofe e alteração histológica limítrofe podem representar a fase inicial de doença celíaca em evolução.

## 5 - APÊNDICES

## APÊNDICE A - Formulário aplicado aos responsáveis pelos pacientes

### SINTOMAS GASTRINTESTINAIS E DOENÇA CELÍACA

1. Formulário nº \_\_\_ [ ] [ ] [ ]
2. Nome \_\_\_\_\_
3. Hospital de origem \_\_\_\_\_  
Gastroenterologia Pediátrica ( )      Pediatria ( )
4. Prontuário \_\_\_\_\_
5. Sexo: [1]masculino [2]feminino [ ]
6. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      7. Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- 8 Endereço: \_\_\_\_\_  
Fone: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_
9. Seu filho(a) costuma comer alimentos como: pão, macarrão, bolo, biscoito?  
( ) sim      ( ) não      ( ) não sabe informar

### SINTOMAS GASTRINTESTINAIS SUPERIORES

10. Seu filho está se queixando de dor em queimação ou ardor por trás do peito, que sobe até a garganta?  
[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]  
SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_  
há quantos tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_  
quando ele sente essa dor, o que acontece com suas atividades diárias (ir à escola, brincar, passear):  
[1]nada, porque isso não atrapalha suas atividades  
[2]isso atrapalha suas atividades, mas não precisa ficar deitado  
[3]isso atrapalha suas atividades ao ponto de precisar ficar deitado
11. Seu filho está se queixando de sensação de desconforto por trás do peito, que sobe até a garganta?  
[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]  
SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_  
há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_  
quando ele sente esse desconforto, o que acontece com suas atividades diárias (ir à escola, brincar, passear):  
[1]nada, porque isso não atrapalha suas atividades  
[2]isso atrapalha suas atividades, mas não precisa ficar deitado  
[3]isso atrapalha suas atividades ao ponto de precisar ficar deitado

12. Você percebe que quando seu filho come a comida volta para a boca a ponto de colocar para fora, sem ele fazer esforço ou sentir enjôo antes?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

13. Seu filho está se queixando que sente gosto amargo ou azedo, que sobe até a garganta ou a boca?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

14. Seu filho está se queixando de enjôo ou vontade de vomitar?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

15 Seu filho está se queixando de vômitos, sem ter febre ou diarreia?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

16. Seu filho está se queixando de que, ao comer no café da manhã, no almoço ou no jantar, o estômago enche logo a ponto de não conseguir terminar de comer ?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

17. Seu filho está se queixando de que, depois de comer no café da manhã, almoço ou jantar, fica com a sensação de enchimento na barriga por muito tempo?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

18. Seu filho está se queixando de dor na metade de cima da barriga?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

a dor passa quando ele faz cocô? \_\_\_\_\_

Há mudança no formato do cocô? \_\_\_\_\_

Há aumento do número das vezes que ele faz cocô quando está com dor? \_\_\_\_\_

Na hora que ele está com dor na barriga sente mais alguma coisa como: vontade de vomitar, dor de cabeça, vomita ou fica muito pálido? \_\_\_\_\_

quando ele sente essa dor, o que acontece com suas atividades diárias (ir à escola, brincar, passear):

[1]nada, porque isso não atrapalha suas atividades

[2]isso atrapalha suas atividades, mas não precisa ficar deitado

[3]isso atrapalha suas atividades ao ponto de precisar ficar deitado

19. Seu filho está se queixando de que sente a barriga inchada, cheia de gases?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

## SINTOMAS GASTRINTESTINAIS INFERIORES

20. Seu filho está fazendo cocô endurecido?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo está acontecendo isso? \_\_\_\_\_

21. Seu filho está fazendo cocô em bolinhas pequenas, como cocô de cabrito?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo está acontecendo isso? \_\_\_\_\_

22. Seu filho está fazendo cocô mole ou líquido, sem ter febre, sangue ou catarro no cocô?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo está acontecendo isso? \_\_\_\_\_

23. Seu filho faz cocô quantas vezes por semana?

\_\_\_\_\_ [9]não sabe informar

há quanto tempo ele faz cocô \_\_\_\_ vezes por semana? \_\_\_\_\_

24. Seu filho está se queixando que sente dor na hora em que está fazendo cocô?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

25. Às vezes seu filho sente vontade tão grande de ir fazer cocô que não conseguia prender e precisa ir depressa para o banheiro se não tem o risco de fazer o cocô na roupa?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

26. Seu filho precisa fazer muita força para conseguir fazer cocô?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

27. Seu filho se queixa de que às vezes faz cocô e seneu que não sai todo o cocô?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

28. Seu filho faz cocô na roupa sem notar?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

29. Seu filho se queixa de que sente dor na metade de baixo da barriga?

[1]sim [2]não [9]não sabe informar [ ]

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? \_\_\_\_\_

há quanto tempo ele sente isso? \_\_\_\_\_

a dor passa quando ele faz cocô? \_\_\_\_\_

Há mudança no formato do cocô? \_\_\_\_\_

Há aumento do número das vezes que ele faz cocô quando está com dor? \_\_\_\_\_

Na hora que ele está com dor na barriga sente mais alguma coisa como: vontade de vomitar, dor de cabeça, vomita ou fica muito pálido? \_\_\_\_\_

quando ele sente essa dor, o que acontece com suas atividades diárias (ir à escola, brincar, passear):

[1]nada, porque isso não atrapalha suas atividades

[2]isso atrapalha suas atividades, mas não precisa ficar deitado

[3]isso atrapalha suas atividades ao ponto de precisar ficar deitado

## AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

PESO: \_\_\_\_\_

ESTATURA: 1º examinador = \_\_\_\_\_ 2º examinador = \_\_\_\_\_

ESTATURA MÉDIA = \_\_\_\_\_

## EXAMES COMPLEMENTARES

Resultado da sorologia antitransglutaminase tecidual humana:

Valor absoluto: \_\_\_\_\_

( ) < 10 U/mL ( ) > 10 U/mL

Resultado da biópsia de intestino delgado:

Laudo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( ) ausência de atrofia vilositária ( ) atrofia vilositária parcial ( ) atrofia vilositária severa

## **APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Título: Doença Celíaca em Crianças e Adolescentes com Sintomas Gastrointestinais**

**Pesquisadora responsável: Leticia Teresa C. de Albuquerque**

A doença celíaca é uma doença intestinal dada pela intolerância permanente ao glúten que está presente em alimentos que contenham trigo, centeio e cevada. Esta é uma pesquisa que tem como objetivo ver a frequência de doença celíaca em crianças e adolescentes que apresentam sintomas gastrointestinais.

Este documento é utilizado para que seu filho participe desta pesquisa que foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP. A participação dele é voluntária e caso você não aceite, isso não irá interferir no acompanhamento de seu filho pelo serviço. Caso deseje que ele participe, será explicado como acontecerá o desenvolvimento da pesquisa e obtido o seu consentimento por escrito. Inicialmente será feita uma entrevista com você sobre os sintomas apresentados pelo seu filho. Em seguida será coletado sangue numa quantidade de 3 ml. Na coleta de sangue será colocada uma pomada anestésica para evitar dor pela picada da agulha. A coleta de sangue será realizada por pessoas treinadas para que não haja o aparecimento de hematoma no local da punção o que pode ser evitado pressionando-o após a retirada da agulha. Se seu filho é alérgico a álcool, informar antes para ser utilizado outro produto para limpeza do braço. Como o material utilizado na coleta de sangue é descartável e de uso individual, não há risco de contaminação. Tudo será feito com o máximo de cuidado para não causar sofrimento desnecessário para ele. Depois disso, se o exame de sangue der positivo para doença celíaca, ele será encaminhado para realização de um outro exame chamado endoscopia digestiva alta que é a passagem de um tubo com uma pequena câmera pela boca do paciente para visualização do estômago e intestino e retirada de um pequeno pedaço da “pele” do intestino para avaliação. Todo o procedimento vai ser realizado por profissionais treinados e seu filho vai estar anestesiado para não sentir dor ou desconforto. Caso ele apresente alguma complicação como dor na garganta, falta de ar ou alergia a algum medicamento, será prestado atendimento de imediato no próprio hospital, sendo dada toda assistência necessária para que não ocorra nenhum dano a ele. Posteriormente, se a doença celíaca for confirmada, o seu filho será acompanhado e tratado por profissionais especializados.

O nome de seu filho não será revelado em nenhum momento da pesquisa e em qualquer momento ele pode desistir de participar dela sem causar nenhum dano no seu acompanhamento.



**Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de sigilo e de esclarecimentos permanentes.**

**Concordo voluntariamente a participação de meu filho neste estudo e estou ciente que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no hospital.**

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha: \_\_\_\_\_

(em caso de responsável analfabeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do representante legal da criança/adolescente para a participação neste estudo.

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

Leticia Teresa C. de Albuquerque

## **6 - ANEXOS**



## **ANEXO A - Normas para submissão de artigos do periódico *Journal of Paediatrics and Child Health*.**

### **Journal of Paediatrics and Child Health**

[Official Journal of the Paediatrics and Child Health Division \(The Royal Australasian College of Physicians\) in association with the Perinatal Society of Australia and New Zealand, the Paediatric Research Society of Australia and New Zealand and the Australasian Association of Paediatric Surgeons](#)

**Edited by:**  
David Isaacs

**Print ISSN:** 1034-4810  
**Online ISSN:** 1440-1754  
**Frequency:** 12 issues a year (2 combined)  
**Current Volume:** 45 / 2009  
**ISI Journal Citation Reports® Ranking:** 2007: 53/78 Pediatrics  
**Impact Factor:** 0.896

#### **Top Author Guidelines**

##### **Aims And Scope**

The *Journal of Paediatrics and Child Health* is the official journal of the Paediatrics and Child Health Division (The Royal Australasian College of Physicians) in affiliation with the Perinatal Society of Australia and New Zealand, the Paediatric Research Society of Australia and the Australasian Association of Paediatric Surgeons, and publishes original research articles of scientific excellence in paediatrics and child health. Research Articles and Editorial Correspondence are published, together with invited Reviews, Annotations, Editorial Comments and manuscripts of educational interest.

##### **Editorial Review and Acceptance**

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are peer reviewed by two anonymous reviewers and the Editors. Editors reserve the right to refuse any material for publication and advise that authors should retain copies of submitted manuscripts and correspondence as material cannot be returned. Final acceptance or rejection rests with the Editors.

Manuscripts should be written so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of scientific content, the Editors or the Publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

##### *Annotations*

Annotations should be no more than 1500 words with a maximum of 12 references. Authors must supply a maximum of 5 key words and an unstructured abstract. Authors must supply three brief "Key Points" summarising the main points raised in the manuscript.

##### *Editorial Comments*

Editorial Comments should be no more than 1500 words with a maximum of 12 references. Authors must supply a one-line summary of the key point raised and provide a reference to the manuscript(s) the paper comments on.

##### *Original Articles*

Original Articles should be no more than 2500 words with a structured abstract that states in 250 words or fewer the purpose, basic procedures, main findings and principal conclusions of the study. Divide the abstract with the headings: Aim, Methods, Results, Conclusions. Authors must supply up to three brief points "What is already known on this topic" and up to three brief points stating "What this paper adds".

#### *Review Articles*

Review Articles should be no more than 2500 words with a maximum of 50 references. Abstracts can be either structured or unstructured, at a maximum of 150 words. The abstract should not contain abbreviations or references. Authors must supply three brief "Key Points" summarising the main points raised in the manuscript. We also ask authors to provide 3 multiple choice questions (preferably "A-type" single best of 5 alternatives) based on their Review.

#### *Case Reports*

The Journal of Paediatrics and Child Health has amended its Case Report section. New Case Notes/Reports will now only be considered for publication in the Letters to the Editor section. In order to suit this format, manuscripts need to be formatted as a Letter to the Editor and be approximately 800 words in length, with no more than one figure or table, and a maximum of six references.

#### *Clinical Trials*

Clinical Trials must be registered with the appropriate governing body.

#### *Instructive Cases*

Instructive Cases involve a clinical problem or issue of interest to general paediatricians. There is an initial case report, then a brief discussion with appropriate references. The point of the discussion is to provide up-to-date information and new perspectives for readers of the Journal. No abstract or key words are required. A Summary listing learning points should be included at the end of the Instructive Case. Instructive Cases should be no more than 1200 words in length and do not require an abstract. There should be no more than a total of three figures and tables, with a maximum of eight references.

When submitting manuscripts through Manuscript Central, Instructive Cases should be submitted under the manuscript type "Continuing Education".

#### *Letters to the Editor*

Letters to the Editor should be no more than 800 words in length, with no more than one figure or table, and a maximum of six references.

#### **Submission of Manuscripts**

Manuscripts should be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpch>

Authors must supply an email address as all correspondence will be by email. Two files should be supplied: the covering letter and the manuscript (in Word or rich text format (.rtf)). The covering letter should be uploaded as a file not for review.

All articles submitted to the Journal must comply with these instructions. Failure to do so will result in return of the manuscript and possible delay in publication.

- Submissions should be double-spaced.
- All margins should be at least 30 mm.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- Do not use Enter at the end of lines within a paragraph.
- Turn the hyphenation option off; include only those hyphens that are essential to the meaning.
- Specify any special characters used to represent non-keyboard characters.
- Take care not to use l (ell) for 1 (one), O (capital o) for 0 (zero) or ß (German esszett) for b (Greek beta).
- Use a tab, not spaces, to separate data points in tables. If you use a table editor function, ensure that each data point is contained within a unique cell (i.e. do not use carriage returns within cells).

Each figure should be supplied as a separate file, with the figure number incorporated in the file name. For submission, low-resolution figures saved as .jpg or .bmp files should be uploaded, for ease of transmission during the review

process. Upon acceptance of the article, high-resolution figures (at least 300 d.p.i.) saved as .eps or .tif files should be uploaded. Digital images supplied only as low-resolution files cannot be used. Further instructions are available at the submission site.

#### **Covering Letter**

Authors must provide a Cover Letter with submitted manuscripts. Manuscripts are accepted for publication in the journal on the understanding that the content has not been published or submitted for publication elsewhere. This must be stated in the covering letter.

If tables or figures have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the Publisher), stating authorisation to reproduce the material, must be attached to the covering letter.

The covering letter must contain an acknowledgement that all authors have contributed significantly, and that all authors are in agreement with the content of the manuscript.

Authors must declare any financial support or relationships that may pose conflict of interest.

#### **Author material archive policy**

Authors who require the return of any submitted material that is accepted for publication should inform the Editorial Office after acceptance. If no indication is given that author material should be returned, Blackwell Publishing will dispose of all hardcopy and electronic material two months after publication.

#### **Ethical considerations**

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki in 1995 (as revised in Tokyo 2004).

All investigations on human subjects must include a statement that the subject(s) gave informed consent and patient anonymity should be preserved.

In general, submission of Instructive Cases and Case Notes should be accompanied by the written consent of the subject (or parent/guardian) prior to publication; this is particularly important where photographs are to be used or in cases where the unique nature of the incident reported makes it possible for the patient to be identified. While the Editors recognise that it might not always be possible or appropriate to seek such consent, the onus will be on the authors to demonstrate that this exception applies in their case.

Authors should declare any financial support or relationships that may pose conflict of interest.

#### **Copyright**

Authors publishing in the journal will be asked to sign an Exclusive Licence Form. In signing the form it is assumed that authors have obtained permission to use any copyrighted or previously published material. All authors must read and agree to the conditions outlined in the form, and must sign the form or agree that the corresponding author can sign on their behalf. Articles cannot be published until a signed form has been received. Authors can download the form [here](#).

#### **Style of the Manuscript**

Manuscripts should follow the style of the Vancouver agreement detailed in the International Committee of Medical Journal Editors' revised 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication', as presented at <http://www.ICMJE.org>

#### *Spelling*

The journal uses UK spelling and authors should therefore follow the latest edition of the *Concise Oxford Dictionary*.

#### *Units*

All measurements must be given in SI units.

#### *Abbreviations*

Abbreviations should be used sparingly and only where they ease the reader's task by reducing repetition of long, technical terms. Initially use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation.

#### *Scientific names*

Upon its first use in the title, abstract and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (Genus, species and authority) in parentheses. However, for well-known species, the scientific name may be omitted from the article title. If no common name exists in English, the scientific name should be used only.

#### *Trade names*

At the first mention of a chemical substance, give the generic name only. Trade names should not be used.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

#### *Equations*

Equations should be numbered sequentially with Arabic numerals; these should be ranged right in parentheses. All variables should appear in italics. Use the simplest possible form for all mathematical symbols.

### **Parts of the Manuscript**

Manuscripts should be presented in the following order:

1. title page
2. abstract and keywords
3. text
4. acknowledgements
5. references
6. appendices
7. figure legends
8. tables (each table complete with title and footnotes)
9. figures

Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

#### *Title page*

The title page should contain (i) the title of the paper, (ii) type of manuscript (e.g. Original Article, Instructive Case, Editorial Correspondence: Case Note), (iii) the full names of the authors and (iv) the addresses of the institutions at which the work was carried out together with (v) the full postal and email address, plus facsimile and telephone numbers, of the author to whom correspondence about the manuscript, proofs and requests for offprints should be sent. The present address of any author, if different from that where the work was carried out, should be supplied in a footnote.

The title should be short (less than 80 characters, including spaces), informative and contain the major key words.

#### *Key words*

Key words should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings ([MeSH browser list](#)).

#### *Text*

Authors should use subheadings to divide the sections of their manuscript: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References.

#### *Acknowledgements*

The source of financial grants and other funding should be acknowledged, including a frank declaration of the authors' industrial links and affiliations. The contribution of colleagues or institutions should also be acknowledged. Thanks to anonymous reviewers are not allowed.

#### *References*

The Vancouver system of referencing should be used. In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, number them according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, the references should be numbered and listed in order of appearance in the text.

Cite the names of all authors when there are six or fewer; when there are seven or more list the first three followed by *et al.*

Names of journals should be abbreviated in the style used in *Index Medicus*.

Reference to unpublished data and personal communications should not appear in the list but should be cited in the text only (e.g. A Smith, unpubl. data, 2000).

#### Journal article

1 Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N. Engl. J. Med.* 1976; **294**: 687-90.

#### Book

2 Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR, eds. *The Cornea*. Churchill Livingstone, New York, 1988.

#### Chapter in a Book

3 McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H, ed. *The Eye*, Vol. 3, 2nd edn. Academic Press, New York, 1969; 34-78.

#### References in Articles

We recommend the use of a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here:

<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>

Reference Manager reference styles can be searched for here:

<http://www.refman.com/support/rmstyles.asp>

#### Appendices

These should be placed at the end of the paper, numbered in Roman numerals and referred to in the text. If written by a person other than the author of the main text, the writer's name should be included below the title.

#### Tables

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numerals. Each table should be presented on a separate sheet of A4 paper with a comprehensive but concise legend above the table. Tables should be double-spaced and vertical lines should not be used to separate columns. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses; all abbreviations should be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶ should be used (in that order) and \*, \*\*, \*\*\* should be reserved for *P*-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings. The table and its legend/footnotes should be understandable without reference to the text.

#### Figures

All illustrations (line drawings and photographs) are classified as figures. Figures should be cited in consecutive order in the text. Figures should be sized to fit within the column (80 mm), intermediate (121 mm) or the full text width (169 mm). Magnifications should be indicated using a scale bar on the illustration.

Line figures should be sharp, black and white graphs or diagrams, drawn professionally or with a computer graphics package. Lettering must be included and should be sized to be no larger than the journal text.

#### Figure legends

Legends should be self-explanatory and typed on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurement should be explained so that the figure and its legend are understandable without reference to the text. (Provide a letter stating copyright authorisation if figures have been reproduced from another source.)

#### Blackwell Author Services

Author Services enables authors to track their article, once it has been accepted, through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated emails at key stages of production so they do not need to contact the production editor to check on progress. Visit [www.blackwellpublishing.com/bauthor](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor) for more details on online production tracking and for a wealth of resources, including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

### **Proofs**

It is essential that corresponding authors supply an email address to which correspondence can be emailed while their article is in production.

Notification of the URL from where to download a Portable Document Format (PDF) typeset page proof, associated forms and further instructions will be sent by email to the corresponding author.

The purpose of the PDF proof is a final check of the layout, and of tables and figures. Alterations other than the essential correction of errors are unacceptable at PDF proof stage. The proof should be checked, and approval to publish the article should be emailed to the Publisher by the date indicated, otherwise, it may be signed off on by the Editor or held over to the next issue.

### **Offprints**

A minimum of 50 offprints will be provided upon request, at the author's expense.

### **Blackwell Journals Online**

Visit the Journal of Paediatrics and Child Health home page at <http://www.blackwellpublishing.com/jpc> for more information, and Blackwell Publishing's web pages for submission guidelines and digital graphics standards [here](#) and [here](#).

The Journal of Paediatrics and Child Health is also available online at <http://www.blackwell-synergy.com>

### **Editorial Office Address**

Fotini Toso, Editorial Office, Journal of Paediatrics and Child Health  
Wiley-Blackwell  
155 Cremorne Street

Richmond, Victoria 3121  
Australia  
Email: [fotini.toso@asia.blackwellpublishing.com](mailto:fotini.toso@asia.blackwellpublishing.com); tel: +61 3 9274 3137; fax: +61 3 9274 3390



**ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP**

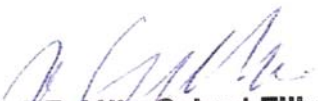
Instituto Materno Infantil  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



**DECLARAÇÃO**

Declaro que o Projeto de pesquisa nº 1148, intitulado “Doença celíaca em crianças e adolescentes com sintomas gastrointestinais.”, apresentado pela Pesquisadora **Leticia Teresa Cavalcante de Albuquerque** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 03 de abril de 2008.

Recife, 04 de abril de 2008.

  
**Dr. José Eulálio Cabral Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)